研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	19-222	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Effects of neonatal ethanol on cerebral cortex development through adolescence.
青年期を通じた大脳皮質の発達に対する新生仔でのエタノール曝露の効果

執筆者

Smiley JF, Bleiwas C, Masiello K, Petkova E, Betz J, Hui　M, Wilson DA, Saito M.

掲載誌

Brain Struct Funct. 2019; 224(5):1871-1884. doi: 10.1007/s00429-019-01881-1.

キーワード	PMID:
胎児性アルコール曝露、新皮質、青年期、新生児、GABA、プログラム細胞死、立体解析学（Stereology）	31049690

要　旨

目的：人の大脳皮質の容量は、およそ 11 歳で最大になり、その後、容量と厚さは青年期を通じて減少していく。これらの変化は、認知機能の発達と一致しているが、小児発生統合失調症や自閉症、胎児性アルコールスペクトラム障害などの脳疾患での進行過程は通常の場合と異なっている。脳神経細胞の病変で大脳皮質の構造や機能での障害が生じるが、これらの障害が青年期の皮質の発達にどの程度関与しているのか分かっていない。この点について検討するため、本研究は生後 7 日のマウスへエタノールを処置して生じる皮質の変化の開始時期と持続性について、新生仔から青年期後での新皮質の細胞数、容量、表面領域、厚さを測定して解析した。

方法：C57BL/6By マウスを用いて。生後（P）7 日のマウスへ、2.5 g/kg のエタノールを皮下に 2 回投与した。その後、P8-14（急速成長期）、P20-30（幼少期）、P54-93（青年期後）で、新皮質の細胞数や形態を解析した。マウスから脳を調製し、組織および組織タンパク質は免疫組織化学法と免疫蛍光組織化学法で測定した。新皮質の解剖学的測定（細胞数、細胞容量、表面領域、厚さ）は、定量的立体解剖学法で行った。GABA 作動性神経細胞は、パルブアルブミン、カルレチニン、またはソマトスタチンの発現を指標に解析した

結果：対照マウス新皮質で、通常のプログラム細胞死から予想されるように、神経細胞総数は P8 から減少し、およそ P30 で安定したレベルに達した。皮質の厚さは P14 で成体レベルに達したが、しかし、皮質容量と表面領域は、幼少期から青年期後まで持続して増加した。P7 でのエタノール投与で、P14 までに神経細胞総数は減少したが、この低下は一時的で、後の年齢での低下は認められなかった。神経細胞障害後の一時的な神経細胞の損失は、通常生じるプログラム細胞死の急激な亢進によるものと考えられている。エタノール曝露で、GABA 作動性神経細胞は P14 までに減少したが、その後の変化は、神経細胞総数での場合と異なっていた。エタノール投与で、皮質容量や表面領域、厚さも P14 で低下した。エタノール投与マウスの皮質容量は、対照と比較して P14 で一時的に減少し、その後、青年期後で再び低下した。

結論：本研究の結果は、新皮質でのエタノール効果の発達順序を示している。エタノールによる効果で、皮質は神経細胞総数の P14 での障害を幼少年齢までに克服する。一方、P14 での GABA 神経細胞の障害は持続する。また、皮質容量の低下は P14 と青年期後に生じる。新生仔のエタノール曝露による GABA 作動性神経細胞の選択的損失は、GABA 作動性細胞と錐体細胞で生じるプログラム細胞死の制御機序が独立して異なることによると推測される。