研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	20-271	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Enhancement of parvalbumin interneuron-mediated neurotransmission in the retrosplenial cortex of adolescent mice following third trimester-equivalent ethanol exposure.
妊娠第 3 三半期相当でのエタノール曝露後の青年期マウス脳梁膨大後部皮質におけるパルブアルブミン介在ニューロン仲介性神経伝達の亢進

執筆者

Bird CW, Chavez GJ, Barber MJ, Valenzuela CF.

掲載誌

Sci Rep. 2021; 11(1):1716. doi: 10.1038/s41598-021-81173-z.

キーワード	PMID:
胎児性アルコールスペクトラム障害 FASD、脳梁膨大後部皮質、GABA 介在ニューロン、抑制性シナプス後電流	33462326

要　旨

目的：胎児性エタノール（EtOH）曝露は、学習や記憶、認知などの欠陥を生じ、それらのいくつかは海馬機能や介在ニューロン（IN）機能の変化が関与している。しかし、これらの欠陥と海馬へ相互接続している他の皮質機能の変化との関連は分かっていない。ヒトの妊娠第 3 三半期に相当する時期での過剰 EtOH 曝露（BEB）で、脳梁膨大後部皮質（RSC）IN の急性アポトーシスと長期的な損失が誘導される。RSC は海馬や視床、新皮質領域と相互接続されており、空間視覚過程や海馬依存性のエピソード記憶の想起で特異的な役割を果たしている。また、ヒト妊娠第 1、2 三半期に相当する時期で BEB されたラットの青年期で、内側中隔と前帯状皮質のパルブアルブミン発現 GABA 作動性介在ニューロン（PV-IN）の減少が報告されている。本研究は、出生前 EtOH 曝露による、RSC の $GABA_A$受容体（$GABA_AR$）仲介性神経伝達の急性あるいは持続性変化について検討した。

方法：GABA 作動性およびグリシン作動性 IN に Venus 黄色蛍光タンパク質を発現した遺伝子導入マウスを使用し、生後（P）6-P8［ヒト妊娠第 3 三半期相当］のマウスから脳切片を調製して、RSC 第 V 層の錐体細胞と IN、海馬 CA1 錐体細胞の神経活動をホールセルパッチクランプ法で解析した。また、チャンネルロドプシン 2（ChR2）を発現したマウスの P7 で EtOH 蒸気を 4 時間曝露し、その後、マウス青年期（P40-P60）で脳切片を調製後、光遺伝学手技を用いて神経細胞活性を解析した。組織でのタンパク質発現は免疫組織化学法で解析した。

結果：P7 のマウス脳切片で、RSC 錐体細胞第 II から第 V 層と IN への $GABA_A$-ePSC 情報伝達を測定した。予想に反して、EtOH（90 mM）は $GABA_AR$ 仲介性シナプス伝達の亢進を生じなかった。PV-IN に ChR2（光遺伝学刺激）を発現させた P7 マウスの BEB 後、青年期マウスの脳切片の実験で、P7 BEB で $GABA_A$-oIPSC のピーク振幅や非同期活性、全電荷が亢進したが、一方、シナプス後電流の上昇時間は減少した。また、P7 BEB で振幅 PPR 比に変化がなかったことから、GABA 遊離への影響はないと考えられた。

結論：急性 EtOH 曝露は新生仔マウス RSC の $GABA_AR$ 機能に影響せず、このことは、脳の発達が盛んな時期の EtOH 曝露で生じるアポトーシス性神経変性の原因となる機序に、これらの受容体の増強は関与しないことを示唆している。さらに、出生前 EtOH 曝露は、青年期マウスの IN から錐体細胞シナプスへの GABA 作動性神経伝達の長期的な機能変化を生じる。これらの結果は、胎児性アルコール曝露に関連した認知機能の変化に関与している新なた機序を示唆している。