

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	23-254	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Gestational ethanol exposure impairs motor skills in female mice through dysregulated striatal dopamine and acetylcholine function. 妊娠中のエタノール曝露は線条体のドーパミンおよびアセチルコリン機能の調節不全を介して雌性マウスの運動能力を障害する			
執筆者			
Bariselli S, Mateo Y, Reuveni N, Lovinger DM.			
掲載誌			
Neuropsychopharmacology. 2023; 48(12):1808-1820. doi: 10.1038/s41386-023-01594-4.			
キーワード			PMID:
胎児性アルコールスペクトラム障害 FASD、運動能力障害、線条体、性差			37188849
要旨			
<p>目的: 妊娠中のエタノール曝露(GEE)は、胎児性アルコールスペクトラム障害(FASD)として知られる解剖学および神経行動学的な障害状態をもたらす。FASDの神経行動的影響で性差が指摘されており、女性では診断学や認知症状で男性よりも重篤度が高いことが報告されている。FASD患者やGEE前臨床モデルでGEEが運動能力に有害な影響をもたらすことが示されているが、運動機能へのGEEの性特異的効果は明かでない。また、線条体コリン作動性介在ニューロン(CIN)とドーパミン(DA)機能での欠陥が学習行動や実行機能を障害するが、アセチルコリン(ACh)や線条体DA遊離に対するGEEの効果はよく分かっていない。本研究はこれらの点について検討した。</p> <p>方法: 妊娠7日目のC57BL/6Jマウスを使用し、ヒト妊娠第3三半期でのエタノール消費に類似する生後0-10日(P0-P10)(GEE^{P0-P10})の仔どもと母親にエタノール蒸気を曝露して、解析を行った。母親の行動変化はP2-P3での新生仔回収行動試験(PRA, Pup retrieval assay)[養育行動の定量方法]で評価した。GEE^{P0-P10}マウスはP60(成体期)で、運動機能を加速ロータロッド試験で解析し、また、脳切片を調製して神経活動は高速サイクリックボルタンメトリー(FSCV)法[DA遊離測定]、ファイバーフォトメトリー法[ACh遊離測定]、ホールセルパッチクランプ法で解析した。線条体CINの活性化は化学遺伝学操作(背外側線条体(DLS)へのhM3Dq投与)で行った。</p> <p>結果: 母親のエタノール曝露で育児放棄を示すPRAでの低下が見られ、出生仔への影響が推測された。成体GEE^{P0-P10}雌性マウスで、性特異的な解剖学的欠損(低体重)と運動能力障害が見られた。これらの行動障害と一致して、GEE^{P0-P10}雌性マウスDLSの刺激誘発性DAレベルが増加した。しかし、これらの変化は雄性マウスでは認められなかった。さらに、電気刺激誘発性DA遊離のβ2含有ニコチン性ACh受容体(nAChR)による制御での欠陥が示された。また、GEE^{P0-P10}雌性マウスDLSではACh一過性刺激減衰や線条体CIN興奮性での低下が見られ、線条体AChレベル低下と線条体CIN機能不全が示唆された。β2含有nAChR部分拮抗薬バレニクリンの投与と化学遺伝学手技によるCIN活性の増加で、成体GEE^{P0-P10}雌性マウスの運動行動が改善された。</p> <p>結論: 本研究は、FASDモデルマウスでの線条体AChおよびDA機能の性特異的な変化を示し、GEEによる線条体の障害に新たな知見を提示した。また、本研究の知見は、FASD患者で観察される運動症状改善への薬理学的および回路特異的介入の新たな可能性を示している。</p>			