

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	23-266	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Synaptic and mitochondrial mechanisms behind alcohol-induced imbalance of excitatory/inhibitory synaptic activity and associated cognitive and behavioral abnormalities. 興奮/抑制シナプス活性のアルコールによる不均衡とそれに関連した認知および行動異常の背景にはシナプスとミトコンドリアの機序が関連している			
執筆者			
Arzua T, Yan Y, Liu X, Dash RK, Liu QS, Bai X.			
掲載誌			
Transl Psychiatry. 2024; 14(1):51. doi: 10.1038/s41398-024-02748-8.			
キーワード			PMID:
胎児性アルコールスペクトラム障害 FASD、シナプス、ミトコンドリア			38253552
要旨			
<p>目的: 妊娠中のアルコール消費は胎児の脳発達に影響を与え、胎児性アルコールスペクトラム障害(FASD)のような認知および行動での長期の問題を導く。しかし、その機序は十分に理解されていない。近年の研究で、興奮/抑制(E/I)不均衡とミトコンドリア(Mit)活性の異常が神経発達障害や神経変性で重要であることが示唆されている。本研究は、E/I不均衡と認知機能、行動障害、Mitおよびシナプス遺伝子変化の間の関連について検討するため、妊娠第3三半期に相当する生後(P)7日のマウスの急性と慢性の過剰アルコール曝露の脳細胞生存、シナプス活性、認知能力および行動遂行、ならびにP60での脳組織遺伝子発現様式に対する効果を解析した。</p> <p>方法: C57BL/6マウスを使用し、P7で2.5 g/kgエタノールを(0, 2時間)投与し、6時間後に脳組織を採取して解析を行った。また、アルコール処置後、P60のマウス脳で電気生理学的解析(ホールセル電位固定パッチクランプ法)を行った。脳組織のタンパク質発現は免疫蛍光組織化学法で、タンパク質はウェスタンブロット法で測定した。アポトーシスは活性化カスパーゼ3染色で評価した。マウスの行動変化はオープンフィールド試験とモリス水迷路試験で評価した。脳の遺伝子発現変化はmRNAバイオインフォマティクス(BIFM)で解析し、遺伝子変化の影響はSynGoデータベースとIngenuity Pathway Analysisで評価した。</p> <p>結果: アルコール曝露は、曝露6時間後で速やかにP7マウス脳の神経アポトーシスを生じた。さらに、P7でアルコール曝露されたP60のマウスは学習記憶能力の障害と不安様行動を示した。海馬神経細胞の電気生理学的解析は、アルコール処置P60マウス海馬CA1領域での興奮/抑制不均衡(sEPSC興奮低下とsIPSC抑制上昇)を示した。さらに、アルコール曝露後のP60マウスでの376の調節不全遺伝子のBIFM解析で、50のシナプス関連遺伝子と34のMit関連遺伝子が同定された。これらは、シナプス、シナプス間隙、シナプス外空間、シナプス膜、Mitに局在しているタンパク質をコードしている遺伝子であり、シナプス伝達、輸送、シナプス小胞動態、代謝、シナプス形成、Mit活性、認知および行動の調節などの生物学的過程や機能への関連が示された。アルコールで生じたシナプスとMitの遺伝子調節不全は、重複するネットワーク(神経細胞死、シナプス活性、学習、記憶、不安での異常)に影響することが示唆された。</p> <p>結論: 本研究の結果は、マウスでアルコールによるシナプス活性とMit遺伝子の変化は、E/I不均衡を伴ったシナプス活性での長期の異常とアルコールによる生体マウスでの長期の認知と行動での障害に関与していることを示唆し、シナプスとMitの分子機序やFASDに関連した長期の認知と精神機能の障害に対する神経保護治療戦略に新たな知見を提示するものである。</p>			