

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	23-278	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>		
Ethanol changes Nestin-promoter induced neural stem cells to disturb newborn dendritic spine remodeling in the hippocampus of mice. エタノールはネスチンプロモーター関連神経幹細胞を変化させ、マウス海馬の新生樹状突起棘のリモデリングを妨害する		
<b>執筆者</b>		
Wang G, Wang W, Zhang Y, Gou X, Zhang Q, Huang Y, Zhang K, Zhang H, Yang J, Li Y.		
<b>掲載誌</b>		
Neural Regen Res. 2024; 19(2):416-424. doi: 10.4103/1673-5374.379051.		
<b>キーワード</b>		PMID:
エタノール、歯状回、EZH2、mTOR、神経幹細胞、樹状突起棘、系統進展		37488906
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b> 青年期の過剰飲酒は、成人での中枢神経系で長期の障害、特に海馬の異常な神経発生を導く。青年期のエタノール (EtOH) 曝露は、神経幹細胞 (NSC) の増殖と海馬の神経発生を抑制する。しかし、過剰飲酒が歯状回 (DG) の細胞系統進展 (lineage progression) や新生樹状突起棘のリモデリングに与える影響は不明である。本研究は海馬神経発生に対する EtOH の効果について、<i>NestinCreER<sup>T2</sup>::Rosa26-tdTomato</i> マウスを用いて <i>in vivo</i> 蛍光追跡を行い、NSC の神経発生系統進展と DG 顆粒細胞下帯 (SGZ) の新生神経細胞樹状突起棘形成を解析した。また、海馬神経発生への影響が報告されている自発走行運動と mTOR の阻害の効果についても検討を加えた。</p> <p><b>方法:</b> <i>In vivo</i> での DG NSC 追跡 (Fate mapping 法) のため、<i>NestinCreER<sup>T2</sup>::Rosa26-tdTomato</i> マウス [ネスチンプロモーターに Cre を導入し、タモキシフェンの投与で神経幹細胞に tdTomato を発現する] を作成して、4 週齢 (青年期) と 8 週齢 (成体期) で実験に用いた。マウスの EtOH 処置は、5 g/kg 腹腔内投与を 7 日間行い、tdTomato 発現後 1 および 2 ヶ月で脳組織を調製して解析を行った。脳組織タンパク質は免疫蛍光組織化学法で評価した。<i>In vitro</i> の実験には、3-4 週齢の C57BL/6J マウスから調製した NSC を使用し、EtOH は 100 mM を 6 時間処置した。mRNA は qPCR 法で、タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。tdTomato 陽性 (tdTomato<sup>+</sup>) SGZ の方向性は compass mapping 法で解析した。</p> <p><b>結果:</b> EtOH 処置後 2 ヶ月の成体マウスではタモキシフェン誘導性 tdTomato<sup>+</sup> NSC の異常な方向性が見られた。EtOH は青年期から成体期のマウス DG tdTomato<sup>+</sup> NSC の活性化と海馬神経発生を抑制した。EtOH <i>in vitro</i> 処置は、初代 NSC の増殖と分化を抑制した。また、EtOH 曝露後の成体マウスで、DG の樹状突起棘成長と新生神経細胞の成熟が抑制され、これらはマウスの自発走行 (1 ヶ月) や mTOR-EZH2 経路の阻害 (ラパマイシン投与) で部分的に回復した。<i>In vivo</i> 蛍光追跡の結果は、EtOH は tdTomato<sup>+</sup> NSC の異常な方向性と新生神経細胞の空間的配置障害を引き起こし、マウスの海馬神経発生と樹状突起棘リモデリングの妨害をもたらすことを示している。</p> <p><b>結論:</b> 本研究は、EtOH 曝露後、青年期から成体期のマウスで tdTomato<sup>+</sup> NSC の方向性と海馬神経発生での異常を同定した。<i>In vivo</i> 蛍光追跡は、EtOH が成体マウス DG のネスチンプロモーター関連 NSC 神経発生系統進展と tdTomato<sup>+</sup> 新生神経細胞樹状突起棘形成を阻害することを示した。また、本研究の結果は、過剰 EtOH 摂取は tdTomato<sup>+</sup> 神経細胞の分化と成熟で異常を生じることを示している。NSC の異常な方向性は DG の NSC 系統進展を遅延させ、tdTomato<sup>+</sup> 新生神経細胞の成長を阻止し、最終的に新生樹状突起棘のリモデリングを妨害することが示唆される。</p>		