

論 文 内 容 要 旨

題目 A 5-HT_{2A/2C} receptor agonist,
1-(2, 5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane, mitigates
developmental neurotoxicity of ethanol to serotonergic
neurons
(5-HT_{2A/2C} 受容体アゴニストである
1-(2, 5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane はセロトニン
神経に対するエタノールの神経発生毒性を軽減する)

著者 Tsukasa Ishiguro, Hiromi Sakata-Haga, and Yoshihiro Fukui
平成 28 年発行 Congenital Anomalies に掲載予定

内容要旨

ラット中脳縫線核のセロトニン (5-HT) 神経細胞は, 胎生 12 日頃に発生し, その神経回路網は生後も発達を続ける。この 5-HT 神経系の発生・分化時期におけるエタノール曝露により, 脳発達期の 5-HT 量の減少, 中脳縫線核における 5-HT 神経細胞の減少, 及び成熟後に情動行動の異常が生じることが報告されている。5-HT 受容体には 14 種類のサブタイプが存在するが, いくつかの受容体は脳発達期の早い時期から発現し, これらの受容体を介して 5-HT の脳発達に対する作用が発揮されると考えられる。5-HT_{1A} 受容体は発達期の脳で発現が認められる受容体の 1 つであり, 5-HT 神経系の発生に重要な役割を果たしているが, 5-HT_{1A} 受容体アゴニストが胎生期エタノール曝露による 5-HT 神経細胞の減少を軽減することは既に報告されている。

本研究では, 5-HT_{1A} 受容体同様に発達期の脳で発現が認められる 5-HT_{2A} 及び 5-HT_{2C} 受容体のアゴニストについても, エタノールの 5-HT 神経系発生毒性に関して軽減効果があるか否かを検討することを目的に, 胎生期エタノール曝露ラットに 5-HT_{2A/2C} 受容体アゴニストである 1-(2, 5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane (DOI) を投与し, 胎生期エタノール曝露に起因した中脳縫線核 5-HT 神経細胞数の減少に及ぼす DOI の作用を調べた。実験群は下記の 4 群である。

- I, Pf-Sal 群 (妊娠 10~20 日に Pair-fed 食; 妊娠 13~19 日に生理食塩水)
- II, Pf-DOI 群 (妊娠 10~20 日に Pair-fed 食; 妊娠 13~19 日に DOI)
- III, Et-Sal 群 (妊娠 10~20 日にエタノール食; 妊娠 13~19 日に生理食塩水)
- IV, Et-DOI 群 (妊娠 10~20 日にエタノール食; 妊娠 13~19 日に DOI)

様式(8)

妊娠 20 日に麻酔下で帝王切開して胎仔を取り出した後、脳を採取した。胎仔脳を用いて、中脳背側縫線核(dorsal raphe nucleus:DR)及び正中縫線核(median raphe nucleus:MR)における 5-HT 神経細胞数の計測、並びに全脳 5-HT 量とその代謝産物を定量した。その結果、中脳縫線核の 5-HT 神経細胞数は、Et-Sal 群では Pf-Sal 群の 82.4% (DR) 及び 71.1% (MR) と有意に減少した。しかし、Et-DOI 群では Pf-Sal 群の 92.2% (DR) 及び 88.8% (MR) と有意差は認められず、DOI は胎生期エタノール曝露による 5-HT 神経細胞数の減少を軽減することが示された。また、5-HT 及びその代謝産物である 5-HIAA 量は、Et-Sal 群では Pf-Sal 群に比べて有意に減少した。Et-DOI 群では 5-HT 量は有意に減少したが、5-HIAA 量には有意差は認められず、DOI は胎仔脳の 5-HT 産生の低下も軽減する効果を有することが示された。

以上より、胎生期エタノール曝露に起因した 5-HT 神経細胞数の減少は、脳発達期における 5-HT_{2A/2C} 受容体アゴニスト投与により軽減される可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1287号	氏名	石黒 司
審査委員	主査 勢井 宏義 副査 大森 哲郎 副査 武田 憲昭		

題目 A 5-HT_{2A/2C} receptor agonist,
 1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane, mitigates
 developmental neurotoxicity of ethanol to serotonergic neurons
 (5-HT_{2A/2C}受容体アゴニストである
 1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropaneはセロトニン神経に
 対するエタノールの神経発生毒性を軽減する)

著者 Tsukasa Ishiguro, Hiromi Sakata-Haga, Yoshihiro Fukui
 平成28年発行 Congenital Anomaliesに掲載予定
 .(主任教授 福井 義浩)

要旨 胎生期のエタノール曝露は仔において中脳縫線核のセロトニン
 (5-hydroxytryptamine; 5-HT) 神経細胞数や脳内5-HT量の減少を引き
 起こすことが知られている。近年, このような胎生期エタノール曝露に
 起因した5-HT神経系の障害を, 5-HT受容体アゴニストの投与により軽減
 できる可能性が示唆されており, 5-HT_{1A}受容体アゴニストではその効果
 が既に報告されている。本研究は, 5-HT_{2A/2C}受容体アゴニストである
 1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane (DOI) が, 胎生期ラ
 ットの5-HT神経系におけるエタノールの神経毒性を軽減し得るか否か
 検討したものである。実験群は下記の4群である。

- I. Pf-Sal群 (妊娠10~20日にPair-fed食; 妊娠13~19日に生食水)
- II. Pf-DOI群 (妊娠10~20日にPair-fed食; 妊娠13~19日にDOI)
- III. Et-Sal群 (妊娠10~20日にエタノール食; 妊娠13~19日に生食水)
- IV. Et-DOI群 (妊娠10~20日にエタノール食; 妊娠13~19日にDOI)

これら4群のラットを妊娠20日に麻酔下で帝王切開し, 胎仔を取り出
 した。胎仔脳を用いて, 中脳背側縫線核 (dorsal raphe nucleus; DR)

及び正中縫線核 (median raphe nucleus; MR) における5-HT神経細胞数を計測し、並びに全脳5-HT量とその代謝産物である5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA)量を定量した。その結果、Et-Sal群では、DRとMRにおける5-HT神経細胞数がPf-Sal群と比較して有意に減少しており (DRで82.4%, MRで71.1%), 5-HT及び5-HIAA量も有意に減少していた。一方、Et-DOI群の5-HT神経細胞数はPf-Sal群との間に有意な差が認められなかった (DRで92.2%, MRで88.8%)。また、Et-DOI群における5-HT量はPf-Sal群と比較して有意に減少したままであったが、5-HIAA量では有意な差が認められなかった。

以上より、胎生期エタノール曝露が引き起こす中脳縫線核5-HT神経細胞数の減少や5-HT代謝の変化は、胎生期に5-HT_{2A/2C}受容体アゴニストであるDOIを投与することにより軽減できる可能性が示唆された。

本研究は、5-HT_{2A/2C}受容体アゴニストがエタノールの神経発生毒性から5-HT神経系を保護する効果を有することを新たに示したものであり、神経発生学に寄与するところが大きい。よって、学位授与に値すると判定した。