

妊娠中の低栄養ストレスがGABAを介してHPA-axisに与える影響

著者	大川 雄太, 柿沢 圭亮, 山下 美保, 柳川 右千夫, 沖 隆, 福田 敦夫
雑誌名	DOHaD研究
巻	5
号	1
ページ	52-52
発行年	2016
URL	http://hdl.handle.net/10271/3110

妊娠中の低栄養ストレスがGABAを介してHPA-axisに与える影響

¹浜松医科大学 神経生理学講座、²浜松医科大学 第二内科、³群馬大学 大学院医学系研究科 遺伝発達行動学分野、⁴浜松医科大学 地域家庭医療学

大川 雄太^{1,2}、柿沢 圭亮^{1,2}、山下 美保²、柳川 右千夫³、沖 隆⁴、福田 敦夫¹

【背景・目的】本邦は諸先進国と比較して低出生体重児の割合が高く、若い女性の誤ったボディイメージ・痩せ願望による過度のカロリー制限が一因と言われている。低出生体重児は成人期にメタボリックシンドロームや精神疾患などを発症しやすいと報告され、この機序についてはまだ明らかではないが、HPA-axisのプログラミングへの影響が考えられている。一方、神経伝達物質GABAはHPA-axis制御に関与しており、特に摂食行動制御の中心である弓状核(ARC)には、室傍核(PVN)や正中隆起(ME)へ投射するGABAニューロンが豊富に存在している。本研究では、妊娠中の低栄養環境が母体のHPA-axisに与える影響について、GABAに着目し検討を行った。

【対象・方法】胎生期のGABA合成能が60%程度に減少しているGAD67 GFPノックイン(HT)マウスおよび野生型(WT)マウスを用いた。WT雌とHT雄、HT雌とWT雄とをそれぞれ交配し、妊娠10.5~18.5日の間に栄養制限群(餌の量を70%に制限)とコントロール群とに振り分けた。妊娠18.5日にソムノペンチル腹腔内投与による麻酔後、帝王切開で胎仔サンプルを採取し、母体を頸椎脱臼・断頭採血を行った。母体血中ACTH, corticosterone(CORT)濃度・胎仔のACTH, CORT含有量をradioimmunoassay(RIA)で測定した。胎仔から採取できる血液サンプルが微量でRIAでの血中濃度測定が困難であったため、胎仔については胎仔サンプルをホモジナイズして一匹当たりの含有量として測定した。胎仔脳におけるCRH mRNA発現量、胎盤における11βHSD2 mRNA発現量をqRT-PCRで評価した。

【結果】母体血中ACTH・CORT濃度はいずれも、WTでは栄養制限群で有意な上昇が見られたのに対し、HTでは有意差を認めなかった。そこで、母体CORTの影響を排し胎仔ジェノタイプ間の差を比較するため、胎仔についてはHT母体由来で検討した。胎仔ACTH・CORT含有量はいずれも、HTのみ栄養制限群で有意な上昇を認めた。胎盤の11βHSD2 mRNA発現量は、HT胎仔の栄養制限群で有意に増加した。胎仔脳のCRH mRNA発現量は、各群間で有意差を認めなかった。

【結論】GAD67 HT胎仔では、母体栄養制限時にHPA-axisが過剰に亢進していることが示唆され、CRHニューロンへのGABA作用減少による影響が考えられた。ARCからPVN, MEへ投射するGABAニューロンが、低栄養環境におけるCRHの制御に関与している可能性があり、母体HPA-axis反応との矛盾は、その発達の差異による考えられる。