研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	20-241	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Prenatal alcohol exposure results in sex-specific alterations in circular RNA expression in the developing mouse brain.
出生前のアルコール曝露は発達中のマウス脳の環状 RNA 発現を性特異的に変化させる

執筆者

Paudel P, Pierotti C, Lozano E, Amoah SK, Gardiner AS, Caldwell KK, Allan AM, Mellios N.

掲載誌

Front Neurosci. 2020;14:581895. doi: 10.3389/fnins.2020.581895.

キーワード	PMID:
FASD、出生前アルコール曝露、環状 RNA（circular RNA）、性的二型性	33304235

要　旨

目的：胎児性アルコールスペクトラム障害（FASD）は、神経発達での有害な様々な欠損を伴っている。FASD モデルで、ゲノムや遺伝子に関する多くの研究が行われているが、FASD に関連した神経発達障害の総合的な分子機序は不明なままである。環状 RNA（circRNA、circular RNA）は、長鎖非翻訳 RNA の一種で、タンパク質コード遺伝子のエクソンとイントロンの逆方向のスプライシングと共有的な接合で生成される。circRNA は脳、特にシナプスに豊富に発現しており、神経活動や発達段階に依存して、その発現が調節されている。しかし、正常あるいは FASD のような病理的な脳の発達や機能における脳 circRNA の役割は検証されていない。本研究は、出生前アルコール曝露（PAE）による circRNA 発現の変化について検討を行った。

方法：C57BL/6J マウスを使用した。PAE 処置は、雌性マウスに飲料水として 10%エタノール溶液を 4 時間/日、交配・妊娠期を通して与えた。胎生 18 日で雄性および雌性胎仔から脳を採取し、解析を行った。circRNA と mRNA は qRT-PCR 法で測定した。circRNA の発現解析は、マウス circRNA アレイ（Arraystar）と RNA-seq 法で行った。

結果：PAE 処置で、circRNA 発現は性特異的に変化した［circRNA 発現変化：雄性胎仔では 46 が増加、9 が低下、雌性胎仔では 14 が増加、5 が低下したが、雄性と雌性で変化した circRNA での重複はなかった］。また、対照マウス胎仔で観察された circRNA 発現の性特異性の多くは、PAE 処置で消失する傾向が見られた。RNA-Seq の結果から、タンパク質コード遺伝子の発現変化における性特異性は観察されなかった。PAE で発現増加した circRNA で、雄性胎仔では *circSatb2*［核マトリックスの一部を構成する転写因子 SATB2 遺伝子 *Satb2* から生成される］が同定された。また、対照で雄性と比べて雌性で高発現していた *circPtchd2*［ステロール感受ドメイン含有タンパク質 Disp3 遺伝子 *Ptchd2* から合成される］の性特異性は、PAE 処置で消失した。さらに、*circSatb2* と *circPtchd2* の発現変化は、神経細胞マーカー（*Nptx2*、*Gad1*、*bdnf*）の発現と個別の相関を示した。

結論：本研究の結果は、circRNA は発達中の脳で性特異的な様式で調節されており、アルコールの出生前曝露で異なった影響を受けることを示している。本研究が初めて示した、PAE で脳 circRNA 発現が変化するという知見は、FASD の新たな分子機序として circRNA の関与を提示するものである。