

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	23-259	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Alcohol induces neural tube defects by reducing retinoic acid signaling and promoting neural plate expansion. アルコールはレチノイン酸情報の低下と神経板拡張の促進によって神経管欠損を引き起こす			
執筆者			
Edri T, Cohen D, Shabtai Y, Fainsod A.			
掲載誌			
Front Cell Dev Biol. 2023;11:1282273. doi: 10.3389/fcell.2023.1282273.			
キーワード			PMID:
胎児性アルコール症候群 FAS、神経管閉鎖障害、レチノイン酸情報			38116205
要旨			
<p>目的: 中枢神経系の前駆体である胚神経管の形成異常(神経管欠損(NTD))は衰弱性で頻繁に発症する先天性発育障害である。NTD の発症は、葉酸(ビタミン B9)代謝や Wnt および BMP [Bone Morphogenetic Protein] 情報伝達の異常、過剰なレチノイン酸(RA)、食事成分、環境要因など多くのものに起因している。胎児でのアルコール曝露は、NTD を含む発達異常を生じる胎児性アルコール症候群(FAS)をもたらす、また、アルコール負荷実験モデルでの NTD の発生が報告されている。アルコール排除と RA 代謝には類似の酵素類が使用され、胚発生期で使用される酵素との重複などから、アルコール曝露などによる RA 情報の低下で NTD が生じることが推測される。本研究は、NTD の誘導に関する RA の代謝変化の影響について検討を加えた。</p> <p>方法: アフリカツメガエル初期胚(XE)を使用した。XE はエタノール、RA 情報阻害剤(DEAB、シトラール)、あるいは、RA や RA 前駆物質のレチノール(ROL)、レチナルデヒド(RAL)を処置した。また、Cyp26a1 [RA 分解酵素]の過剰発現のため、Cyp26a1 mRNA を卵割球前駆体に注入した。NTD の誘導は、神経板と脊索のマーカー(<i>sox3</i>, <i>apq3</i>, <i>pax3</i>)を利用して、後期神経胚での神経管の無傷性で評価した。遺伝子発現の分析は、qRT-PCR 法で解析した。</p> <p>結果: レチナルデヒドロゲナーゼ[レチノール代謝-RA 合成酵素]阻害剤(DEAB、シトラール)あるいは Cyp26a1 過剰発現による RA 情報の低下で NTD が誘導された。同様に、エタノールは濃度依存性に NTD を生じ、さらに、NTD 誘導での DEAB やシトラールとの相加効果が認められた。これらの結果は、エタノールは RA 情報の低下を介して NTD を誘導していることを示している。さらに、エタノールによる NTD は、RA あるいは ROL や RAL の供給で改善された。NTD 誘導の感受性を回復実験で検討した結果、神経板前駆体の誘導時期である早期原腸形成期での RA 要求性が示された。さらに、RA 情報の低下は神経板幹細胞維持遺伝子(<i>geminin</i>, <i>foxd411.1</i>)などの神経ネットワーク遺伝子の異常な発現を生じた。この神経ネットワーク遺伝子の異常な発現は、神経板の拡張をもたらす神経前駆細胞の増加を生じた。</p> <p>結論: 本研究は RA 情報が胚発生期の神経管閉鎖に必要なことを示し、原腸形成期での神経前駆細胞誘導後の早期に、神経板の増殖と分化の制御で役割を果たしていることを示唆している。RA 情報の低下は、神経板拡張を生じる増殖をもたらす初期神経外胚葉ネットワーク調節の障害を介して NTD を生じる。これらの RA 情報の低下が関与する機序を介して、エタノールは NTD を誘導する。</p>			