

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-640	23-268	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Expression of placental CD146 is dysregulated by prenatal alcohol exposure and contributes in cortical vasculature development and positioning of vessel-associated oligodendrocytes. 胎盤 CD146 の発現は皮質血管系の発達と血管関連オリゴデンドロサイトの配置に関与し、出生前のアルコール曝露で発現調節不全が生じる			
執筆者			
Sautreuil C, Lecointre M, Dalmasso J, Lebon A, Leuillier M, Janin F, Lecuyer M, Bekri S, Marret S, Laquerrière A, Brasse-Lagnel C, Gil S, Gonzalez BJ.			
掲載誌			
Front Cell Neurosci. 2024; 17:1294746. doi: 10.3389/fncel.2023.1294746.			
キーワード			PMID:
胎児性アルコール症候群 FAS、血管新生、神経血管発達、neuroplacentology			38269113
要旨			
<p>目的: 胎児性アルコール症候群 (FAS) は胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) の最も重篤な症状を示す疾患であり、FAS には頭蓋顔面異形症、子宮内成長遅滞、神経発達障害などのいくつかの臨床的欠陥が見られる。しかし、多くの FASD 児童は FAS の生理的特徴を示さず、FASD の診断が学童期まで遅れることがあり、適切なマーカーが必要とされる。近年、出生前アルコール曝露 (PAE) が胎児脳血管新生を調節している“胎盤-脳”系を障害することが示されており、胎盤成長因子が胎盤と脳の間を結ぶ血管新生促進性伝達物質として同定されている。VEGFR-1/2 シグナロソームの関連タンパク質である CD146 は循環可溶型として存在し、胎盤の血管新生に関与している。本研究は FASD で観察される脳血管不良への胎盤 CD146 の関与について検討した。</p> <p>方法: 妊娠満期帝王切開および妊娠第 1 三半期妊婦から採取したヒト胎盤を使用した。動物実験には NMRI マウスを使用し、妊娠 (GD) 15-20 日にアルコール (3 g/kg) を皮下投与して胎盤と胎仔の脳を採取した。また、出生仔の脳は生後 (P) 2-20 日で採取した。ヒト胎盤ならびにマウスの胎盤、胎仔脳、出生仔脳の遺伝子解析は RT-qPCR 法で行った。胎盤と脳の組織は免疫組織化学法で評価し、組織タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。胎仔血液の可溶型 CD146 は ELISA 法で測定した。胎盤 CD146 発現の抑制は、GD13 で CD146-CRISPR/Cas9 KO プラスミドの子宮内投与を電気穿孔法で行い、20 日目の胎仔脳の CD146 を測定した。脳微小血管ネットワークは CD31 [内皮細胞マーカー] 染色で、オリゴデンドロサイト (ODC) 密度は Olig2 染色で評価した。</p> <p>結果: ヒト胎盤の遺伝子解析は、CD146 は発達中の絨毛で発現し、膜型 [膜貫通型] と可溶型の CD146 は妊娠第 1 三半期から妊娠満期で異なって発現することが示し、マウスの胎盤でも同様の発現様式が見られた。CD146 の発現は labyrinth zone [胎盤胎仔側の層構造] で検知され、CD13 陽性内皮細胞と局在していた。胎仔血液で可溶型 CD146 が検出され、そのレベルは出生後に減少した。胎仔脳では膜型 CD146 が主要な形態で、微小血管と局在していた。PAE は CD146 の発現調節を障害し、可溶性型 CD146 は胎盤と胎仔血液で減少したが、胎仔脳では増加した。また、PAE は CD146 シグナロソームの構成蛋白質である VEGFR2 や PSEN の胎盤と脳での発現を異なって変化させた。子宮 CD146 発現抑制で、胎仔脳の皮質微小血管密度の低下、放射状構築の消失、ODC 密度の低下が生じ、血管系障害と皮質 ODC 密度低下との相関が見られた。</p> <p>結論: 本研究の結果は、CD146 は血管新生促進性“胎盤-脳”系に貢献し、PAE で胎盤と胎仔脳での可溶型 CD146 と VEGFR-1/2 の発現調節不全を生じ、CD146 の機能不全は皮質 ODC 血管発達での障害につながることを示している。可溶型 CD146 は胎盤血管新生因子であり、新生児でのアルコール性神経血管障害の有望な指標となる胎盤性バイオマーカーとなることが示唆される。</p>			