

## 研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	23-283	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>			
Alcohol exposure induces nucleolar stress and apoptosis in mouse neural stem cells and late-term fetal brain. アルコール曝露はマウス神経幹細胞と後期胎仔脳で核小体ストレスとアポトーシスを誘導する			
<b>執筆者</b>			
Huang Y, Flentke GR, Rivera OC, Saini N, Mooney SM, Smith SM.			
<b>掲載誌</b>			
Cells. 2024; 13(5):440. doi: 10.3390/cells13050440.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
胎児性アルコールスペクトラム障害 FASD、核小体ストレス、神経幹細胞			38474404
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> 出生前アルコール曝露 (PAE) は、神経成長機能不全の誘導で生じる神経発達障害の一番の原因であり、胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) で観察される一連の障害を引き起こす。しかし、神経成長不全の機序は十分に理解されていない。PAE は神経幹細胞 (NSC) を標的として、その増殖の低下を生じる。増殖の重要な調節因子はリボソーム生合成 (RBG) であり、RBG は p53 と核小体ストレス [RBG の異常による核小体構造の核質への解体] 応答を介して細胞周期の進行を調節している。正常の状態では、細胞は MDM2 活性を通じて p53 の安定性を抑制している。核小体ストレス下では特定のリボソームタンパク質が核質へ拡散され、MDM2 活性を抑制して p53 の安定化と活性化が生じ、増殖が抑制されアポトーシスが促進される。しかし、核ストレス過程がアルコールの作用標的となっているか分かっていない。本研究はこの点について検討した。</p> <p><b>方法:</b> C57BL/6J マウスを使用し、交配後の妊娠マウスの胎生 (E) 8.5 日 - 17.5 日でアルコール (3 g/kg/日) を経口投与した。E17.5 で胎仔脳を採取して RNA の全トランスクリプトーム解析を行い、遺伝子セットエンリッチメント解析 (GSEA) と KEGG 経路解析で評価した。胎仔脳は免疫蛍光組織化学法で解析した。In vitro の実験には E14.5 胎仔大脳皮質から調製した初代神経幹細胞 (PNSC) を使用し、アルコール曝露 (80 mM, 12 時間) による核小体ストレスと p53/MDM2 情報を評価した。NSC の細胞増殖は Edu とクリック化学法で、アポトーシスは TUNEL 法で測定した。</p> <p><b>結果:</b> アルコール曝露された胎仔脳 (E17.5) で、RBG に関する KEGG 経路 (rRNA 合成/プロセシング、リボソームタンパク質) とリボソーム病 [リボソーム合成に関わる因子の異常が原因で発症する疾患群] の機構に関与する遺伝子 (<i>Polr1d</i>, <i>Rpl11</i>, <i>Rpl35</i>, <i>Nhp2</i>) が抑制された。これには核小体の解体と p53 の安定化が伴っていた。PNSC で、アルコール曝露は rRNA 合成を減少して核小体の損失を生じ、細胞増殖を抑制し、核 p53 を安定化してアポトーシスを生じた。これらは、ドミナント-ネガティブ p53 と MDM2 過剰発現で阻止された。アルコールの作用は用量依存性で急速であり、rRNA 合成はアルコール曝露後 30 分から 60 分の間で抑制された。リボソームタンパク質発現のアルコール仲介性障害は、胎仔脳重量の低下と相関していた。</p> <p><b>結論:</b> 本研究は、薬理的レベルのアルコールが、RBG を抑制して、神経集団で核小体ストレスを生じ、NSC 成長遅滞とアポトーシスの原因となるリボソーム/MDM2/p53 経路に関与 (MDM2/p53 仲介情報の活性化) していることを示した初めての報告である。本研究の結果は、アルコール仲介性神経障害の新たな機序を提示している。</p>			