

## 研究・調査報告書

報告書番号	担当
3 2 1	札幌医科大学医学部薬理学講座
<b>題名 (原題/訳)</b>	
A critical role of Pax6 in alcohol-induced fetal microcephaly. アルコール誘発性胎児小頭症における転写制御因子 Pax6 の重要な役割	
<b>執筆者</b>	
Peng Y, Yang PH, Ng SS, Wong OG, Liu J, He ML, Kung HF, Lin MC.	
<b>掲載誌 (番号又は発行年月日)</b>	
Neurobiol Dis. 16(2): 370-376 (2004)	
<b>キーワード</b>	
胎児小頭症、アルコール関連先天異常、Pax6、成長障害	
<b>要 旨</b>	
<p>妊娠中の母親によるアルコール乱用は、ヒトでの先天的異常の主要な原因の1つとなっている。多くの研究にもかかわらず、その分子的な基盤はまだ良く分かっていない。この研究で我々は、ツメガエル胚を一過性にアルコールに暴露し、その結果、アルコールは用量依存性に小頭症と成長遅滞を生じることを示した。さらに、アルコール暴露はツメガエル胚のいくつかの基本的な神経系転写制御因子の遺伝子 (xPax6, xOtx2, xSox3, xSox2, xNCAM) の発現を低下させた。変化した遺伝子のなかでも xPax6 が最も多く影響を受けており、アルコール濃度が 0.3%程の低濃度でも xPax6 発現では 90%以上の減少が生じた。これらの結果と一致して、ツメガエル胚へ xPax6 発現プラスミドを注入すると用量依存性にアルコール誘発性小頭症を抑制し、xOtx2、xSox3、xSox2、xNCAM の発現を回復させた。活性酸素種がアルコール誘発性小頭症や xPax6 発現抑制を生じる情報伝達系の上流に位置しているかどうか検討するため、ツメガエル胚にカタラーゼを過剰発現させた。カタラーゼはアルコールによる過酸化水素の生成を減少するだけでなく、Pax6 の発現を完全に回復させ、そして小頭症の発症を防いだ。対照的に、成長遅滞に対して xPax6 とカタラーゼは部分的な防御しか示さなかった。この研究の結果は、これまでで初めて、過酸化水素が関係する Pax6 の発現抑制がアルコール誘発性小頭症で重要な役割を持っていることを示したものである。また、アルコールによる胎児の成長遅滞には Pax6 以外の機序が関与していることが示唆される。</p>	