

## 研究・調査報告書

報告書番号	担当
4 6 1	高崎健康福祉大学薬学部細胞生理化学研究室
<b>題名 (原題/訳)</b>	
<p>Fetal ethanol exposure activates protein kinase A and impairs Shh expression in prechordal mesendoderm cells in the pathogenesis of holoprosencephaly.</p> <p>全前脳胞症の病因として胎児エタノール曝露は脊索中葉胚細胞で蛋白リン酸化酵素 A を活性化し、ソニック・ヘッジホッグ Shh の発現を障害する</p>	
<b>執筆者</b>	
Aoto K, Shikata Y, Higashiyama D, Shiota K, Motoyama J.	
<b>掲載誌 (番号又は発行年月日)</b>	
Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 82(4): 224-231 (2008)	
<b>キーワード</b>	
胎児性アルコール症候群、全前脳胞症、Shh (ソニック・ヘッジホッグ)、抗酸化剤	
<b>要 旨</b>	
<p><b>背景：</b> ヒトでの胎児期のエタノール曝露は脳、顔面、口腔の異常で特徴付けられる代表的な先天性障害である全前脳胞症 (HPE) を引き起こすことがある。しかし、HPE の病因は明らかでない。本研究で我々は、脳と顔面形成異常におけるエタノールの催奇性の機序についてマウスを用いて検討した。</p> <p><b>方法：</b> 妊娠 C57BL/6J マウスに胎生 7 日目でエタノールを投与し、胎生 10.5 日目での顔面と脳の形成異常について調べた。ヒトでのソニック・ヘッジホッグ (Shh) 遺伝子の変異は常染色体優性遺伝型の HPE で最も多い原因であることと、蛋白リン酸化酵素 A (PKA) は Shh 情報伝達の強力な内因性拮抗因子であることから、胎児へのエタノール曝露の Shh 発現と PKA 活性化に対する効果について調べた。</p> <p><b>結果：</b> 胎生 7 日目での胎児へのエタノール曝露は HPE を特徴付ける著しい正中部欠損を生じた。エタノール曝露は Shh 発現を障害し、脊索中葉胚 (PME) の前縁のみに沿った過剰なアポトーシスを引き起こした。さらに、エタノールは前脊索中葉胚細胞での PKA を活性化した。ビタミン C やビタミン E のような抗酸化剤の胎児への前処置は、エタノールによる HPE の進展を阻止した。</p> <p><b>結論：</b> PME 細胞での Shh 発現がエタノールによる HPE の病因として関与している。エタノールは PKA の活性化を介して間接的に Shh の発現を障害しているものと考えられる。PME 細胞での過剰なアポトーシスが抗酸化剤によって抑制されることは、エタノールの催奇性作用は酸化ストレスが基礎となっているものと考えられる。従って、抗酸化剤の処置は胎児でのエタノール曝露後の HPE の発症頻度を低下させる防止処置になると思われる。</p>	