

研究・調査報告書

報告書番号	担当
203	高崎健康福祉大学薬学部細胞生理化学研究室
題名 (原題/訳)	
Ethanol impairs activation of retinoic acid receptors in cerebellar granule cells in a rodent model of fetal alcohol spectrum disorders. 胎児性アルコールスペクトラム障害モデルラットの小脳顆粒細胞でエタノールはレチノイン酸受容体の活性化を障害する	
執筆者	
Kumar A, Singh CK, DiPette DD, Singh US.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Alcohol Clin Exp Res. 34(5): 928-937 (2010)	
キーワード	
エタノール、胎児性アルコールスペクトラム障害、小脳、神経毒性、レチノイン酸	
要 旨	
<p>背景： 胎生発達期のエタノール曝露は中枢神経系 (CNS) の障害を生じ、胎児性アルコールスペクトラム障害をもたらす。小脳は CNS 領域のなかで、エタノールの中毒効果に対して特に脆弱な部分である。レチノイン酸 (RA) は小脳で局所的に合成されるビタミン A の生理的に活性化代謝物である。RA は神経細胞の発達に必要とされる。しかし、エタノールが RA 情報伝達を障害し、そのことで神経細胞の形成異常を引き起こすかどうかは分かっていない。本研究では、エタノールが小脳や小脳顆粒細胞の RA 受容体の発現と活性化を障害するかどうかについて検討した。</p> <p>方法： 出生後 7 日の Long-Evans 系ラットを用いた。エタノールを吸入で曝露したラットと曝露しないラットの小脳で、免疫組織化学と Western blot でレチノイン酸受容体 (PARs と RXRs) の発現を検討した。さらに、小脳顆粒細胞での RA 受容体の発現に対するエタノールの効果についても検討した。高用量のエタノールへの応答における RA 受容体の活性化 (DNA 結合活性) はゲルシフト (electrophoretic mobility shift) およびスパーシフトアッセイで測定した。</p> <p>結果： エタノール曝露は小脳および小脳顆粒細胞での PAR\square/\squareの発現を低下させた。一方、エタノールは RXR\square/\square発現を増加させた。エタノールに応答した RA 受容体の発現パターンの変化は免疫-組織化学的実験でも確認された。エタノール曝露に応答して、PARs の DNA-結合活性は低下し、一方、RXRs の DNA-結合活性は上昇した。</p> <p>結論： 本研究では、高用量のエタノールが RA 受容体の発現と活性化に影響することを初めて示した。エタノールによる RA 受容体の変化は情報伝達を障害し、小脳顆粒細胞の生存と分化に有害な効果をもたらすと考えられる。本研究の結果は、胎児性アルコールスペクトラム障害のような過剰なエタノールの曝露によって生じる脳の障害に対する治療的選択肢を提供するものである。</p>	