

研究・調査報告書

報告書番号	担当
579	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 elevates physiological all-trans-retinoic acid levels in select loci through altering retinoid metabolism in multiple loci: a potential mechanism of ethanol toxicity. エタノールは複数の部位でのレチノイドの代謝を変化させることで特定部位の生理的オールトランスレチノイン酸レベルを増加させる：エタノール毒性の機序	
執筆者	
Kane MA, Folias AE, Wang C, Napoli JL.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
FASEB J. 24(3): 823-832 (2010)	
キーワード	
エタノール、オールトランスレチノイン酸、中枢神経系障害、認知機能障害、胎児性アルコール症候群	
要旨	
<p>オールトランスレチノイン酸 (atRA) は胎児の発達や中枢神経系機能、免疫応答に関与している。atRA は海馬での神経形成や神経樹状突起の進展を開始し、空間記憶の形成にとって必要とされる。一方、生理的濃度以上の atRA は神経形成を阻害し、先天異常や胎児への毒性を生じ、認知機能や行動上の変化を生じる。異常な atRA でもたらされる状態はアルコール依存症と類似した病理的状态を生じることから、レチノール (ビタミン A) から atRA への活性化の抑制がエタノールによる毒性の機序の一つとして受け入れられている。本研究では、通常のビタミン A 栄養状態で <i>in vivo</i> でのレチノイド濃度に与えるエタノールの効果について検討した。</p> <p>レチノールあるいはレチニルエステルの変化は見られたが、エタノールは atRA を増加するか、あるいは影響しないか、いずれかであった (atRA 量の低下は生じなかった)。成体雄性ラットへの急性エタノール投与 (3.5 g/kg) で各組織の atRA が増加した；海馬 (1.6 倍)、肝臓 (2.4 倍) 精巣 (1.5 倍)。雌親ラットの胎生 13 日から 19 日に 6.5%エタノール液体飼料を投与すると、血中アルコール濃度に依存して、その胎児の海馬 (20 倍)、大脳皮質 (50 倍) での atRA は増加した。また、成体雄性ラットへの 1 ヶ月の 6.5%エタノール液体飼料投与で海馬 (20 倍)、大脳皮質 (2 倍)、精巣 (10 倍) の atRA は増加した。エタノールによって観察された部位特異的な atRA の増加は、組織特異的なレチノイド脱水素酵素 mRNA とその酵素活性の増加、さらに肝臓外のレチノール濃度、atRA の異化などが総合的に関連して生じた。</p> <p>持続した atRA の増加は中枢神経系や胎児の発達に有害な効果をもたらすことから、本研究の結果は、認知機能障害や胎児性アルコール症候群などを生じるエタノールの病理的状态は、エタノールによって生じる生理的濃度以上の atRA の増加が原因であることを示唆している。</p>	