

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	16-255	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>			
Prenatal alcohol exposure impairs autophagy in neonatal brain cortical microvessels. 出生前のアルコール曝露は新生児の大脳皮質微小血管におけるオートファジーを障害する			
<b>執筆者</b>			
Girault V, Gilard V, Marguet F, Lesueur C, Hauchecorne M, Ramdani Y, Laquerrière A, Marret S, Jégou S, Gonzalez BJ, Brasse-Lagnel C, Bekri S.			
<b>掲載誌</b>			
Cell Death Dis. 2017; 8(2):e2610. doi: 10.1038/cddis.2017.29.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
胎児性アルコール症候群(FAS)、大脳皮質、微小血管、オートファジー			28182007
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> 出生前のアルコール曝露 (PAE) で、脳の発達障害が生じることが知られている。未成熟の脳は、アポトーシス促進性タンパク質の発現増加やオートファジー (自己食食、Atg) などのストレス応答に関与する遺伝子の発現低下のせいで、エタノールに対して脆弱である。先に我々は、PAE が血管形成や内皮細胞の生存に影響する皮質血管発生に影響することを示し、血管発生の欠損がアルコールによる脳の異常に関与していることを示唆した。しかし、その詳細な機序は不明である。本研究は、脳微小血管の Atg に対する PAE の影響について検討した。</p> <p><b>方法:</b> 妊娠 29-34 週のヒト胎児死後脳 (対照および FAS) と NMRI マウスならびに GFP-LC3 遺伝子導入マウスを用いた。妊娠 NMRI マウスへ妊娠 13-19 週でエタノール (3 g/kg/日、皮下投与) を投与し、出生 2 日後に皮質微小血管と内皮細胞を調製した。組織解析は、共焦点レーザー顕微鏡で行い、Atg はオートファゴソーム構成タンパク質 LC3 を指標として解析した。タンパク質はウエスタンブロット法で、mRNA は RT-PCR 法で測定した。</p> <p><b>結果:</b> ヒト FAS 胎児死後脳と PAE 新生仔マウス皮質微小血管での自己食食空胞の数は増加していた。GFP-LC3 マウス微小血管標本での ex vivo の結果は、エタノール (50 mM、2 時間) 処置で内皮細胞の Atg が障害されることを示した。培養マウス脳微小血管内皮細胞での結果は、エタノールの処置で自己食食空胞の数は増加し、この増加はエタノールによる mTOR 経路の阻害と関連したオートファゴソームの過剰形成によるものであることが示唆された。さらに、オートファゴソームからオートリソソームへの進行過程が低下し、Rab7 タンパク質が低下していることからオートファゴソームとリソソームの融合の障害が生じていると考えられる。また、mTOR に関係するラパマイシンの処置は、エタノールの Atg や細胞死、血管可塑性に対する作用を抑制した。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、エタノール曝露によって大脳皮質内皮細胞微小血管の Atg の調節不全が生じることを初めて示し、このことが血管形成の変化を生じ、FAS 患者でみられる脳の異常に関与していることを示唆するものである。また、ラパマイシンは PAE による脳発達障害を抑制するための有効な治療法となることを示唆している。</p>			