研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-131	B-550	20-256	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Preconception alcohol exposure increases the susceptibility to diabetes in the offspring.
妊娠前のアルコール曝露は出生仔の糖尿病の感受性を増加する

執筆者

Al-Yasari A, Jabbar S, Cabrera MA, Rousseau B, Sarkar DK.

掲載誌

Endocrinology. 2021; 162(1):bqaa188. doi: 10.1210/endocr/bqaa188.

キーワード	PMID:
アルコール、妊娠前アルコール曝露、糖尿病、プロオピオメラノコルチン 高血糖、低インスリン血症	33057655

要　旨

目的：2 型糖尿病は、不健康な生活様式や遺伝的要因が原因となって発症する。生活様式に関連した危険要因には、肥満や低活動性、喫煙、飲酒がある。雌性ラットの妊娠前アルコール曝露（PCAE）によって、その出生仔で糖代謝不良が認められる。多量飲酒は糖代謝を変化させるが、アルコール曝露の効果が出生仔に継承してもたらされる機序は明らかでない。一方、PCAE は出生仔でのストレスと不安様行動の増加を生じ、この効果は プロオピオメラノコルチン（POMC）などの ストレス調節遺伝子でのエピジェネティックは変化と連関している。ストレスは、しばしば 2 型糖尿病と関係し、POMC 発現神経細胞は糖恒常性の調節や炎症の修飾で重要な役割を果たしている。本研究は、ラットモデルを使用して、妊娠 3 週間前の多量飲酒が出生仔の糖代謝と糖尿病発症の感受性に与える効果を検討した。さらに、POMC 神経細胞補充技術を用いて、糖代謝への PCAE の効果における POMC の関与について検討した。

方法：Sprague-Dawley 系ラットを用いた。エタノール（6.7%）は液体飼料で 30 日間投与し、その後 3 週間、通常飼料（非エタノール）で飼育してから交配させ、出生仔を得た。また、同様の飼育をしたラットから卵母細胞を採取して RNA-seq 分析とバイオインフォマティクス解析を行った。膵臓の組織検索は免疫組織化学法で行い、脳組織のβ-エンドルフィンは免疫蛍光染色法で測定した。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。POMC 神経細胞補充は、dbcAMP 添付ナノスフェア（nanosphere）をラット第三脳室へ投与して行い、6 週間後に視床下部（β-エンドルフィン陽性）POMC 細胞の発現と内分泌系を解析した。

結果：妊娠前にアルコール負荷した雌性ラット（PAF）の卵母細胞で、糖代謝に関与しているストレス遺伝子ネットワークの変化が認められた。PAF からの出生仔では、成長後（～90 日齢）に高血糖と 低インスリン血症が見られた。また、これらの出生仔は、炎症性サイトカインレベルの上昇と膵臓の細胞性アポトーシスを示し、インスリン産生の減少と肝臓でのインスリン作用の低下、さらに、視床下部での POMC 神経細胞の減少が見られた。これらのラットへの POMC 神経細胞の補充処置で、糖恒常性の異常は正常な状態に回復した。これらの結果は、妊娠前のアルコール曝露で、POMC 神経細胞の異常が生じ、糖恒常性が障害されることを示している。

結論：本研究の結果は、妊娠前の慢性的なアルコール摂取は、雌性配偶子に持続的な影響を与え、糖尿病発症の感受性を増加させる遺伝的な継承を生じることを示している。アルコール曝露は伝播性で長期に持続する変化を遺伝子に生じ、出生仔の代謝機能を変化させる可能性が示唆される。