

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-135	13-207	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Ethanol diverts early neuronal differentiation trajectory of embryonic stem cells by disrupting the balance of lineage specifiers. エタノールは分化系列指定子のバランスを混乱させることで胚性幹細胞の初期神経分化軌道を変更させる		
執筆者		
Sanchez-Alvarez R, Gayen S, Vadigepalli R, Anni H.		
掲載誌		
PLoS One. 2013 ;8(5):e63794. doi: 10.1371/journal.pone.0063794.		
キーワード		PMID:
胎児性アルコールスペクトラム障害、神経分化、Oct4、Sox2		23724002
要旨		
<p>目的: エタノールは胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) の神経発達障害の原因となる中毒物質である。胚形成期間の細胞のエタノールに対する感受性の高さについては報告されており、ヒト胚性幹 (ES) 細胞から神経前駆細胞、神経細胞、星状細胞への直接的な分化においては、エタノールによって様々な神経形成関連遺伝子の時間的調節不全が生じる。最近の研究結果は、マウスの ES 細胞の分化初期段階で系統的な分化を指定する転写因子である Oct4 や Sox2 のタンパク質発現をエタノールが修飾することを示唆している。本研究は、エタノールが初期分化時期の Oct4 と Sox2 発現の不均衡を生じ、その標的遺伝子ならびに情報伝達分子の発現調節不全と神経外胚葉 (NE) からの分化障害が生じるかどうか検証した。</p> <p>方法: マウス ES 細胞を用いた。高処理定量リアルタイム PCR 微小流体分析アレイ法で、エタノール (100 mM、2-6 日間処置) による遺伝子発現の変化を解析した。</p> <p>結果: 2,304 の遺伝子発現を解析した結果、ES 細胞の分化時期の 33 の遺伝子発現がエタノールによって影響を受けた (対照と比較して発現の上昇した遺伝子: Pou5f1、Sox2、Nanog、Zfp42、Sall4、Klf4、Gdf3、Foxd3、発現の低下した遺伝子: Cxcl12、Zic1、Meis1)。遺伝子発現の動的変化を基に解析すると、エタノールは細胞を NE が系統的に変化するのとは異なった方向に向かわせていた。エタノールによるこれらの遺伝子発現の変化は、分化初期の 2 日以内に観察され、細胞増殖やアポトーシスとは無関係だった。遺伝子発現の変化と一致して、未成熟な神経前駆細胞に特徴的な低レベルの βIII-チューブリンや障害されたアクチン細胞骨格が観察された。さらに、ハウスキーピング遺伝子 (細胞の生存に必須のタンパク質の遺伝子で、細胞の分化とは関係なく、どの細胞でも常に発現している) である Tubal1 と Gapdh が分化時期のエタノール処置で影響され、これらは安定な発現のリボソーム遺伝子で置き換えられていた。</p> <p>結論: 本研究の結果は、分化初期段階での細胞へのエタノール曝露は遺伝子発現様式を変化させることを示している。エタノールは中心的な転写因子や主要な多分化性遺伝子、細胞分化系列マーカー、増殖遺伝子、情報分子に属する遺伝子の発現に影響を与える。正常な分化系列には Sox2 に対する過剰な Oct4 が必要とされるが、Sox2 の相対的な系統的減少をエタノールが阻害することで生じる Oct4 と Sox2 の不均衡とその標的遺伝子の発現調節不全が、NE からの正常な分化の進展を妨げている。このようなエタノールによって生じる分化系列の不均衡が、FASD の表現型に関連していると考えられる。</p>		