

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-135	13-259	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳) The teratogenic effects of prenatal ethanol exposure are exacerbated by Sonic Hedgehog or GLI2 haploinsufficiency in the mouse. マウスでの出生前エタノール曝露の催奇形作用はソニック・ヘッジホッグあるいは GLI2 のハプロ不全によって増悪される		
執筆者 Kietzman HW, Everson JL, Sulik KK, Lipinski RJ.		
掲載誌 PLoS One. 2014; 9(2):e89448. doi: 10.1371/journal.pone.0089448.		
キーワード		PMID:
胎児性アルコール症候群 (FAS)、全前脳胞症、ソニック・ヘッジホッグ、ハプロ不全		24586787
要旨 <p>目的:胎児性アルコール症候群発症の重要な分子機序として、ヘッジホッグ (Hh) 情報経路の混乱が挙げられる。Hh 情報経路は、脳や顔の正中線の発達に必要とされ、間脳神経外胚葉でのソニック・ヘッジホッグ遺伝子 (<i>SHH</i>) の発現は、腹側のパターン形成や内側前脳の拡大にとって必須である。出生前のエタノール曝露が原因となる顔や脳の異常の中でも重篤なものは全前脳胞症 (HPE) であり、<i>Shh</i> および Hh 経路のメディエーターである <i>GLI2</i> 遺伝子 (<i>GLI2</i>) の変異が原因となることが多い。しかし、<i>SHH</i> や <i>GLI2</i> の単一の遺伝子変異のみでは HPE の発症を説明できず、遺伝子-遺伝子あるいは遺伝子-環境要因の相互作用が関係している。本研究は、<i>SHH</i> や <i>GLI2</i> の遺伝子変異とエタノールによる異形症の頻度や重症度との関連について検討した。</p> <p>方法:雄性 <i>Shh</i>^{+/-}マウスと <i>Gli2</i>^{+/-}マウスを用い、正常 C57BL/6J 雌性マウスと交配・妊娠させ、妊娠 17 日目の胎仔について検討を加えた。胎仔の遺伝子型 (<i>Shh</i>^{+/+}、<i>Shh</i>^{+/-}、<i>Gli2</i>^{+/+}、<i>Gli2</i>^{+/-}) の同定は標準遺伝子型同定手技 (Jackson Laboratory) によって行った。母親へのエタノール処置は、妊娠 7 日目に 25% (v/v) エタノール溶液 (2.9 g/kg) を 2 回腹腔内投与した。顔面異形症の検討は、正常マウスを基にして確立した半定量スケールによって行った。</p> <p>結果:エタノールの曝露がない胎仔では、WT (<i>Shh</i>^{+/+}、<i>Gli2</i>^{+/+}) と比べて、遺伝子型が <i>Shh</i>^{+/-} と <i>Gli2</i>^{+/-} マウスで表現型での大きな違いはなかった。一方、エタノールの曝露によって、<i>Shh</i>^{+/-} と <i>Gli2</i>^{+/-} マウスの顔面異形度スコアは、同腹仔の対照 WT (<i>Shh</i>^{+/+}、<i>Gli2</i>^{+/+}) と比べてそれぞれ 3.2 倍と 6.6 倍に上昇した。エタノール曝露されたヘテロ接合性の胎仔 (<i>Shh</i>^{+/-}、<i>Gli2</i>^{+/-}) では、WT マウスでは見られないいくつかの表現型が認められ、これらの胎仔は脳ヘルニア、正中口唇裂、耳頭症、長鼻などの重篤な全前脳胞症を示した。さらに、顔面異形症の重症度と内側前脳の欠損とは関連していた。</p> <p>結論:本研究の結果は、出生前のエタノール曝露と組み合わせさせた時、<i>shh</i> と <i>Gli2</i> の両方は機能的にハプロ不全 (2 対の遺伝子の片方の変異が原因で遺伝子産物量が半減し、その結果病態が惹起される) となり、特異的な遺伝子と環境危険要因との相互作用が異形症に関連していることを示している。これらのことから、低容量のエタノール曝露であっても、臨床的に重大な異常につながる Hh 情報経路での遺伝子変異が胎児で生じることが示唆される。</p>		