

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-135	17-270	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>		
Acetaldehyde inhibits retinoic acid biosynthesis to mediate alcohol teratogenicity. アセトアルデヒドはレチノイン酸生合成を阻害してアルコールの催奇形性を仲介している		
<b>執筆者</b>		
Shabtai Y, Bendelac L, Jubran H, Hirschberg J, Fainsod A.		
<b>掲載誌</b>		
Sci Rep. 2018; 8:347. doi: 10.1038/s41598-017-18719-7.		
<b>キーワード</b>		<b>PMID:</b>
アルコール、胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD)、催奇形、レチノイン酸、アセトアルデヒド、アフリカツメガエル、アルデヒド脱水素酵素		29321611
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b> 妊娠中のアルコール摂取は胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) を引き起こす。エタノール (EtOH) のアセトアルデヒド (AcAL) への酸化が、アルコールの解毒過程の第一段階で、この反応はアルコール脱水素酵素 (ADH) とペルオキシソームカタラーゼ、チトクローム P450 CYP2E1 によって行われ、その後、酢酸への酸化がアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) によって行われる。FASD の研究から、レチノイン酸 (RA) 生合成の競合的阻害が病因として提唱されている。RA は、ビタミン A (ROL) 代謝物のレチンアルデヒド (RAL) から ALDH で産生される。EtOH 解毒と RA 生合成での酵素反応の重複は、競合阻害を生む。RA は、胚形成や成人組織恒常性で多くの調節的機能を司っている。そのため、RA のレベルと局在は常に制御されており、通常の生理的状态からの逸脱は、多様な発達期の奇形を生じる。これらのことから、本研究は FASD の病因について、RA 阻害剤としての EtOH の関与について検討した。</p> <p><b>方法:</b> アフリカツメガエル (XL) 後期胞胚または初期原腸胚 (stage 8.5-34) を使用した。RALDH2 酵素活性は、分光高度計法または HPLC 法で測定した。胞胚での遺伝子発現の解析は、ホールマウント <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション法で行った。組織遺伝子は qRT-PCR 法で測定した。</p> <p><b>結果:</b> XL 胞胚で、EtOH 処置は RA 標的遺伝子の <i>HoxA1</i> と <i>HoxB1</i>、<i>Dhrs3</i>、<i>Cyp26A1</i> 発現を低下させた。この EtOH の効果は、ADH 阻害剤 4-メチルピラゾールで阻止された。ROL から RAL の酸化代謝はレチノール脱水素酵素 (RDH) で行われる。RDH 阻害剤 (抱水クロラル、カルベノキソロン) は RA 標的遺伝子の発現を抑制し、さらに、EtOH の抑制効果を増強した。XL 胞胚の AcAL 処置で、RA 標的遺伝子発現は減少し、発達後 (stage 34) の XL で奇形が誘導された。同様の発達期奇形は、EtOH や胞胚発現 ALDH2 であるレチンアルデヒド脱水素酵素 RALDH2 の阻害剤 DEAB の処置でも認められた。EtOH あるいは AcAL で減少した RA 標的遺伝子の低下は、XL 胞胚へのヒト RALDH2 遺伝子の導入で改善した。ヒト RALDH2 の酵素反応解析で、AcAL は RAL よりも良好な基質であることが示された。ヒト RALDH2 による RA 産生は、EtOH 自体ではなく、AcAL で効果的に阻害された。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、アセトアルデヒドは RA 情報を抑制し、FASD の特徴である発達期奇形を誘導する催奇形性 EtOH 誘导体であることを示している。EtOH の曝露があったとき、RA 情報を必要としている組織は、アセトアルデヒドと RA の競合機序を通じて影響を受けると考えられる。</p>		