

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-131	20-215	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Alcohol consumption before pregnancy causes detrimental fetal development and maternal metabolic disorders. 妊娠前のアルコール消費は胎児の発育の弊害と母親の代謝障害を生じる		
執筆者		
Lee YJ, Kim JY, Lee DY, Park KJ, Kim GH, Kim JE, Roh GS, Lim JY, Koo S, Lim NK, Park HY, Kim WH.		
掲載誌		
Sci Rep. 2020; 10(1):10054. doi: 10.1038/s41598-020-66971-1.		
キーワード		PMID:
アルコール、妊娠前飲酒、CYP2E1、代謝恒常性、成長遅延		32572070
要旨		
<p>目的: 妊娠期間中の母親のアルコール消費は、母親の代謝経路の混乱とそれによる胎児の発達や出生後の成長障害に関連している。妊娠は、栄養素の代謝に影響する生理的変化と調整が連続する時期であり、妊娠の前半は、妊娠後期での胎児の急速な発育のための要求に備える時期である。また、エネルギー代謝と胎児の発達は、母親の妊娠前のエネルギー状況と妊娠期間中の生活状態に依存している。これらのことから、妊娠前の飲酒(ACBP)は母親の代謝障害を生じ、妊娠初期で必要とされる母親の栄養素代謝調整を変化させ、胎児の発達が障害されると考えられる。妊娠期の飲酒の有害効果は良く知られているが、母親の ACBP が、胎児の発達と成長に与える影響は分かっていない。一方、アルコールの主要代謝酵素である CYP2E1 は多くの疾患で不都合な生理効果を生じ、エタノールを介して酸化ストレスが、妊娠期の母親の代謝恒常性での変化をさらに悪化させる可能性がある。本研究は、ACBP が、母親の代謝恒常性と胎児の成長に対して与える影響とその調節機序、および、薬理的な CYP2E1 阻害の治療的効果について検討した。</p> <p>方法: 雌性 C57BL/6 マウスを使用し、エタノールは Gao-Binge 投与方法[NIAAA モデル]で 2 週間投与し、雄性 C57BL/6 マウスと交配後、母親の妊娠(E)0-15.5 日および出生後(P)0-21 日に解析を行った。CYP2E1 阻害剤 4-MP は、エタノール投与期間に 3 回/週を腹腔内投与した。母親と胎仔の状態は、E11.5 で平均胎胚数、眼の発生状況、胎仔の生存率を、P0-21 で母親と出生児の体重を、P0 で趾変形の出生仔の数を測定して評価した。母親のブドウ糖負荷試験とインスリン耐性試験は E0 と E15.5 で行った。肝臓のタンパク質は免疫ブロット法、免疫沈降法、免疫蛍光組織化学法で測定した。In vitro の実験は、処置マウスから調製した初代培養肝細胞で行った。ミトコンドリアの ATP レベルは比色/蛍光分析法で、DNA は分光測定法で測定した。脂質生成関連遺伝子と脂肪酸酸化関連遺伝子の mRNA は qPCR 法で測定した。</p> <p>結果: ACBP で、生存能力のある胚の数が減少し、胎仔の発達の異常が生じた。これらの効果には、妊娠期の母親のグルコース恒常性の障害と肝脂肪変性が伴っていた。ACBP マウスの新生仔は、出生後の巨人症と授乳期の成長速度の低下を示した。しかし、4-MP 処置は、ACBP マウスの肝臓でのインスリン作用とグルコース分解応答の低下を改善した。CYP2E1 の遮断は、ACBP マウスでの肝脂質沈着、脂肪酸酸化、ミトコンドリアエネルギー状態、マクロファージ浸潤を減少した。また、出生仔での巨人症や成長遅延と ACBP マウスの炎症反応には正の相関が見られた。</p> <p>結論: 本研究の結果は、妊娠前の中等度のエタノール摂取でも、胎児の成長に有害であり、母親の代謝障害を通じて出生児の異常な発達や成長遅延を生じることを示唆している。</p>		