

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	22-204	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Gag-like proteins: Novel mediators of prenatal alcohol exposure in neural development. Gag 様タンパク質: 出生前アルコール曝露の神経発達における新たな媒介因子			
執筆者			
Pinson MR, Chung DD, Mahnke AH, Salem NA, Osorio D, Nair V, Payne EA, Del Real JJ, Cai JJ, Miranda RC.			
掲載誌			
Alcohol Clin Exp Res. 2022; 46(4):556-569. doi: 10.1111/acer.14796.			
キーワード			PMID:
胎児性アルコールスペクトラム障害 FASD、Gag、神経幹細胞、細胞外小胞			35187673
要旨			
<p><b>目的:</b> 出生前アルコール曝露 (PAE) は胎児の発達で有害であり、その結果として、しばしば胎児性アルコールスペクトラム障害が生じる。FASD を防ぐためには、発達中の胎児に対する PAE の効果を検討する必要がある。先に我々は、エタノールは胎児の神経幹細胞 (NSC) を死なせないが、それでも、異常な成熟と自己複製の消失が原因となって NSC 数が減少することを示した。本研究は、この NSC の減少を媒介している機序を同定するため、レトロウイルス遺伝子由来の Gag 様タンパク質 (GLP) に焦点を当て、GLP が NSC でのエタノール効果を媒介することについて検討した。GLP は脳の発達での詳細な役割は明かでないが、胎児の発達に重要であると考えられている。さらに、GLP は細胞外小胞 (EV) で細胞間を転移され、細胞間で環境的適応情報が伝播されると推測されている。</p> <p><b>方法:</b> 雌雄 C57BL/6J マウスを使用し、妊娠 12.5 日の胎仔背側終脳小胞から NSC を採取し、ニューロスフェアとして <i>ex vivo</i> 培養した。EV は培養上清から超遠心分離法で分離した。胎仔脳での遺伝子変化は scRNA-seq 法で解析した。細胞アポトーシスはカスパーゼ 3/7 活性で、mRNA は RT-qPCR 法で、タンパク質はウエスタンブロット法で解析した。</p> <p><b>結果:</b> NSC と EV で優勢な GLP として PEG10 (paternally expressed 10) の isoform-1 と isoform-2、および PNMA2 (paraneoplastic antigen MA2) が同定された。エタノール (320 mg/dL) 曝露された NSC では、細胞分化中に PEG10 isoform-2 と PNMA2 のタンパク質発現が増加した。RNA 干渉 (siRNA) による NSC の PEG10 と PNMA2 の低下でアポトーシスが増加し、PEG10 と PNMA2 はアポトーシス抵抗性を媒介していることが示された。さらに、PEG10 は NSC の系統的成熟 (NSC から神経細胞、オリゴデンドロサイト、アストロサイトへの分化成熟) で神経細胞とアストロサイトの成熟を促進した。PEG10 と PNMA2 の NSC 細胞代謝や細胞周期への影響は認められなかった。PEG10 と PNMA2 の欠損効果について、<i>scTenifoldKnk</i> を使用して <i>in silico</i> (仮想) KO で解析した結果、GLP に関連した胎児でのエタノール効果の媒介因子の候補として、遺伝子転写調節 (<i>Arl6ip1</i>、<i>Ube2c</i>) とユビキチン化過程 (<i>Ubb</i>) との関連が示された。</p> <p><b>結論:</b> NSC と EV の GLP は、NSC ニッチでアポトーシス抵抗性を与えるが、一方、エタノールで生じる NSC の異常な成熟 (未成熟な分化) に関与していることが示唆される。</p>			