

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-640	22-225	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Paternal alcohol exposures program intergenerational hormetic effects on offspring fetoplacental growth. 父親のアルコール曝露はその子どもの胎盤胎児成長に対して、世代間ホルミシス効果を誘導する			
執筆者			
Thomas KN, Zimmel KN, Basel A, Roach AN, Mehta NA, Thomas KR, Dotson LJ, Bedi YS, Golding MC.			
掲載誌			
Front Cell Dev Biol. 2022; 10:930375. doi: 10.3389/fcell.2022.930375.			
キーワード			PMID:
胎児性アルコールスペクトラム障害 FASD、ホルミシス、エピジェネティクス			36036017
要旨			
<p>目的: 胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) は、妊娠中の母親のアルコール (Alc) 消費が原因となる様々な症状や障害で記述される疾患である。最近の研究で、父親の Alc 曝露による先天性の障害や子どもの行動への影響が示されている。受胎前の父親の Alc 曝露の子どもへの影響は、精子を介して伝播されたエピジェネティックな機序によることが推測される。ホルミシス (hormesis) は有害な環境刺激に対する段階的な適応的応答を指し、低レベルの中毒物質曝露では組織発達や応答を促進し、高レベルの曝露では毒性が誘導される現象である。計画されたホルミシスによる成長応答の世代間継承が、植物や昆虫で報告されているが、哺乳類でこの現象については検討されていない。本研究は、この点についてマウスモデルを使用して検討を加えた。</p> <p>方法: C57BL/6J マウスを使用した。生後 90 日の雄性マウスに、エタノール (EtOH) (3、6、10%、それぞれ LC、MC、HC) を 4 時間/日、6 週間与え、雌性マウスと交配させた (雄性マウスへの EtOH 投与は交配中も持続した)。雌性マウスの妊娠確認後、妊娠 16.5 日に生殖器を採取し、胎仔胎盤を測定した。胎盤の組織検索は、microCT 画像解析で行った。mRNA は RT-PCR 法で測定した。</p> <p>結果: 父親の LC 曝露で、胎盤胎仔の胎嚢重量、頭殿長、胎盤重量の増加が示された。しかし、頭殿長と胎盤重量での増加は、雄性胎仔でのみ認められた。MC 処置では雄性胎仔の胎盤重量での増加のみが生じ、HC 処置の胎仔ではこれらの変化はなかった。MC 処置で雄性・雌性胎仔の脳重量/体重比が増加していたが、LC と HC 処置での影響は見られなかった。HC 処置の父親では、Alc 摂取量が 0.157 g/g 以下で雄性胎仔の胎盤重量の増加が見られたが、0.157 g/g 以上では影響がなく、胎盤の EtOH 曝露 (EE) は胎盤成長に用量依存性の効果を生じることが示された。父親の EE と胎盤重量の関連を検討した結果、Alc 閾値が 2.4 g/kg/日の逆 J カーブが得られ、この閾値以下での EE は胎盤の発達を誘導した。EE による胎盤組織 (絨毛膜、迷路層、子宮筋層、脱落膜) への影響では、LC 処置雄性胎仔胎盤での変化が見られ、LC 処置は胎盤発達に性特異的な影響を与えた。さらに、LC で胎盤の構築と機能やミトコンドリア機能制御因子の調節で重要なインプリンティング (ゲノム刷り込み) 遺伝子の障害が見られた。</p> <p>結論: 本研究の結果は、父親の受胎前慢性 Alc 曝露が子どもの胎盤胎仔での成長に非直線性で用量依存的な変化を誘導することを示している。子どもの成長において父親から継承された遺伝性のエピジェネティック過程と下流のホルミシス応答に対する EtOH の影響を理解することは、FASD で見られる様々な変化や発生を説明する助けになると考えられる。</p>			