

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-780	22-229	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>			
Maternal binge alcohol consumption leads to distinctive acute perturbations in embryonic cardiac gene expression profiles. 母親の多量なアルコール消費は胎児の心臓遺伝子発現概要で特徴的な急性変化を導く			
<b>執筆者</b>			
Abraham S, Lindo C, Peoples J, Cox A, Lytle E, Nguyen V, Mehta M, Alvarez JD, Yooseph S, Pacher P, Ebert SN.			
<b>掲載誌</b>			
Alcohol Clin Exp Res. 2022; 46(8):1433-1448. doi: 10.1111/acer.14880.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
アルコール、先天性心疾患、母親、転写、Wnt 情報伝達			35692084
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> 妊娠中の過剰なアルコール消費は先天性心疾患(CHD)発症の高い危険性と関連しているが、母親の多量飲酒の余波の急性期で、心臓の発達に与えるアルコールの影響は明白でない。マウス妊娠初期(胎生(E)8-10日)での母親への急性アルコール投与でCHD発症の危険性が上昇することが報告されており、アルコールに対する感受性のピークがE8-10であることが推測されている。本研究は、E9.5の妊娠マウスへの多量アルコールの単回投与が、アルコール摂取後急性期(1-3日)の心臓の発達における特定の遺伝子の発現パターンに及ぼす影響について検討した。</p> <p><b>方法:</b> C57BL/6J を使用した。雄性および雌性マウスを交配させ、膣栓の存在で妊娠を確認した。E9.5で母親にアルコール(30%、0.25 mL)を経口投与し、その後、胎児(E10.5、E11.5、E12.5)を採取し、組織を調製して解析を行った。心臓での遺伝子発現はRNA-seq法で解析し、遺伝子変化で影響を受ける可能性のある相互作用の経路は、Reactome pathway analysisで解析した。RNAはqPCR法で測定した。</p> <p><b>結果:</b> エタノール感受性標的遺伝子の有力候補同定のため行った心臓遺伝子発現のRNA-seq分析で、マウスの多量アルコール処置後48時間以内に变化した17の遺伝子が認められ、それらは、転写因子の<i>Alx1</i>、<i>Alx4</i>、<i>HoxB7</i>、<i>HoxD8</i>、<i>Runx2</i>と情報伝達分子の<i>Adamts18</i>、<i>Dkk2</i>、<i>Rtl1</i>、<i>Wnt7a</i>であった。さらに、多重比較分析とpathway analysisの結果から、いくつかの候補遺伝子は骨形成、炭水化物代謝調節、Wnt/Dkkリガンド依存情報伝達、Ca依存性グルタミン酸受容体活性に関係する経路に影響することが示唆された。さらに、3つの代表的標的候補遺伝子<i>Runx2</i>、<i>Wnt7a</i>、<i>Mlxipl</i>について遺伝子特異的qPCR分析を行い、<i>Wnt7a</i>のみで母親の多量アルコール摂取に応答して発現量の減少が見られた。</p> <p><b>結論:</b> 本研究は、初めて、妊娠マウスへの多量アルコール単回投与で、胎仔の心臓形成発達中に心臓遺伝子発現概要で特徴的な急性変化がもたらされることを示した。<i>Wnt7a</i>や他の候補遺伝子、および、その相互作用についての今後の研究は、母親のアルコール多量消費で先天性心血管病が生じる機序を理解する上で手掛かりになると考えられる。</p>			