

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-135	22-252	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Embryonic alcohol exposure disrupts the ubiquitin-proteasome system. 胚性アルコール曝露はユビキチン-プロテアソーム系を混乱させる		
執筆者		
Weeks O, Miller BM, Pepe-Mooney BJ, Oderberg IM, Freeburg SH, Smith CJ, North TE, Goessling W.		
掲載誌		
JCI Insight. 2022; 7(23):e156914. doi: 10.1172/jci.insight.156914.		
キーワード		PMID:
胚性アルコール曝露、ゼブラフィッシュ、ユビキチン、プロテアソーム		36477359
要旨		
<p>目的: エタノール (EtOH) は身近な催奇形物質であり、組織の発達を障害し、胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) をもたらす。FASD は、発達障害に関連した行動障害や認知障害、脳の異常、組織の奇形、頭顔異常などの表現型 (症状) を示す。しかし、FASD を生じる正確な分子機序は分かっていない。EtOH 代謝物のアセトアルデヒド (MeCHO) は、タンパク質 (Prot) に対して付加物を生じ、それらを不活性化しその分解を誘導する。付加体 Prot は Prot 恒常性に影響を与えることから、ユビキチン-プロテアソーム系 (UPS) の障害が、FASD 関連症状進展の要因になる可能性がある。ゼブラフィッシュ (Zbf) 幼虫は、遺伝学や生理学でヒトとの高い保存性があり、FASD の理想的な脊椎動物モデルとして報告されている。本研究は、UPS が胚性アルコール曝露 (EAE) の標的となることを明らかにするため、Zbf モデルでトランスクリプトーム解析を用いて検討した。</p> <p>方法: Zbf の系統は、野生型 (AB 系)、gut:GFP、Tg(<i>fabp10a:dsRed</i>; <i>elastase:GFP</i>)、<i>psmb1</i>^{hi2937g} [プロテアソーム (PS) 20S サブユニットβ1 欠損]、<i>psmc6</i>^{hi35937g} [PS 26S サブユニット ATPase 6 欠損] を使用した。一部の実験には、C57BL/6 マウスから調製した初代肝細胞と胆管上皮細胞の三次元オルガノイドを使用した。Zbf 幼虫は、原腸形成の完了後 (受精後 10 時間) に 0.5–1.0% EtOH あるいは 0.01% MeCHO を受精後 5 日まで曝露した。Zbf の EAE 後、遺伝子変化とその影響は RNA-seq 法と GSEA (Gene Set Enrichment Analysis) および GO 解析で解析した。組織での遺伝子変化は <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション法で、アポトーシスは TUNEL 法で、PS 活性は 20S 活性測定キットで解析した。組織 Prot は免疫組織化学法で解析した。</p> <p>結果: EAE は 26S PS サブユニット (20S、19S) と 11S 調節因子の遺伝子発現を増加させ、ユビキチン化 Prot を増加した。また、EtOH と MeCHO の曝露で、キモトリプシン様 PS ペプチダーゼ活性は障害された。EAE で生じた調節不全遺伝子は、発達過程や UPS 依存性および非依存性の Prot 異化、Prot グリシコル化、Prot 折りたたみなど、Prot 恒常性に関与する経路に関連していた。PS 活性の阻害剤や <i>psmb1</i> と <i>psmc6</i> の欠損は、EAE 幼虫での表現型に類似した発達異常 (成長制限、頭顔構造の異常、神経発達障害、中腸腺成熟不全) を生じた。さらに、キモトリプシン様 PS 活性の薬理的阻害は、頭顔構造や神経系 (アポトーシス増強)、内胚葉 (肝、膵臓サイズ低下) の異常を生じ、エタノールの催奇形効果を増強した。EtOH と MeCHO は肝臓の PS ペプチダーゼ活性を細胞特異的様式で低下させた。</p> <p>結論: 本研究の結果は、EtOH と MeCHO は、発達期で UPS による Prot 分解を障害して Prot 恒常性を混乱させ、EtOH と MeCHO を介した PS の機能不全が EtOH の催奇形性に関与していることを示している。また、UPS が発達期での EtOH の重要な標的であることから、UPS 障害は FASD の頭顔や神経系、内胚葉で見られる表現型に寄与していることが示唆される。</p>		