

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-135	B-770	22-259
元高崎健康福祉大学 八田慎一		
題名(原題/訳) MicroRNA-150-5p is upregulated in the brain microvasculature during prenatal alcohol exposure and inhibits the angiogenic factor Vezf1. 出生前アルコール曝露でマイクロ RNA-150-5p は脳微小血管で増加し、血管新生因子 Vezf1 を阻害する		
執筆者 Perales G, Westenskow M, Gutierrez R, Caldwell KK, Allan AM, Gardiner AS.		
掲載誌 Alcohol Clin Exp Res. 2022; 46(11):1953-1966. doi: 10.1111/acer.14939.		
キーワード	PMID:	
出生前アルコール曝露、血管新生、大脳皮質、miR-150-5p、内皮細胞	36109176	
要旨 <p>目的: 胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) は、出生前アルコール曝露 (PAE) を受けた子どもで発生し、一連の神経認知機能障害を顕在化する。多くの FASD 研究は、神経認知機能と行動での障害の要因として発達期の神経細胞特異的機能不全について行われている。一方、脳微小血管の PAE による変化と、その変化が脳の発達や機能に対して及ぼす影響についての研究は少ない。FASD で生じる神経細胞発達障害の細胞機序は十分に理解されていないが、これらの障害が、マイクロ RNA (miR) のような転写後調節因子で制御されている脳微小血管の変化で生じる可能性がある。本研究は、PAE での miR-150-5p による脳微小血管への影響について検討を加えた。</p> <p>方法: C57BL/6J マウスを使用し、10%エタノール液体飼料を 4 時間/日、妊娠期間中 (~18 日間) 投与した (PAE)。PAE 胎生 18 日 (E18) で皮質 (CTX) と、皮質から脳微小血管内皮細胞 (BMVEC) を単離して解析を行った。In vitro の実験にはマウス BMVEC bEnd.3 を使用した。miRNA-150-5p の標的に関連する標準経路と分子ネットワークは Ingenuity Pathway Analysis で解析した。mRNA は qRT-PCR 法で、DNA は Droplet digital PCR 法で測定した。miRNA-150-5p と Vezf1 の相互作用は、二重ルシフェラーゼレポートアッセイで解析した。BMVEC の移行と内皮細胞管形成は、the IncuCyte™ Live-Cell Imaging System を使用して解析した。</p> <p>結果: Pathway Analysis の結果、miRNA-150-5p の標的として内皮細胞特異的転写因子 Vezf1 が同定された。PAE E18 の CTX と BMVEC で、miRNA-150-5p は増加し、Vezf1 は減少した。bEnd.3 への miRNA-150-5p 模倣 RNA の導入処置で、Vezf1 発現は低下し、一方、miRNA-150-5p 阻害 RNA で Vezf1 発現は増加した。二重ルシフェラーゼアッセイの結果は、miRNA-150-5p は Vezf1 3'UTR へ直接的に結合することを示した。miRNA-150-5p 阻害 RNA の胎仔 (E12) への脳室内投与で、PAE E18 での Vezf1 発現は増加し、PAE で miRNA-150-5p は in vivo で Vezf1 の発現を調節していることが示された。bEnd.3 の miRNA-150-5p 過剰発現で、bEnd.3 の移行と内皮細胞管形成は低下したが、miRNA-150-5p 阻害で移行と管形成が上昇した。一方、Vezf1 過剰発現は miRNA-150-5p 模倣 RNA の効果を改善した。bEnd.3 のアルコール処置 (25 mM、24 時間) は、miRNA-150-5p 発現を増加し、bEnd.3 の移行と管形成を抑制した。miRNA-150-5p 阻害と Vezf1 過剰発現は、移行と管形成に対するアルコールの悪影響を改善した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、PAE で miRNA-150-5p による Vezf1 の調節を介して内皮細胞機能が変化することを示している: BMVEC での miRNA-150-5p による Vezf1 の阻害は、管形成と移行を低下させ、PAE での皮質微小血管の発達を逆行させる。このことが FASD の患者で観察される障害に寄与していると示唆される。</p>		