

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-135	24-204	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
BRCA1 protein dose-dependent risk for oxidative DNA damage, embryopathies and neurodevelopmental disorders with and without ethanol exposure. 胎児 DNA 損傷、胎芽病、神経発達疾患に対するエタノール有無での BRCA1 タンパク質の用量依存性の危険性		
執筆者		
Drake DM, Afsharian K, Or B, Shapiro AM, Lai ML, Miller L, Wells PG.		
掲載誌		
Redox Biol. 2024; 70:103070. doi: 10.1016/j.redox.2024.103070.		
キーワード		PMID:
胎児性アルコールスペクトラム障害 FASD、Brcal、DNA 障害、ROS		38359745
要旨		
<p>目的: がん抑制因子として知られている乳がん感受性遺伝子 1 タンパク質 (BRCA1) は発達でも重要で、生理的レベルの ROS や薬物で増加した ROS で生じる DNA 損傷を防御する胎児 DNA 修復経路を調節している。我々は、BRCA1 の欠損が 28% のコンディショナルヘテロ接合型 (+/-) ノックアウトマウス (c-KO) 胎児は胚培養で正常に発達するが、ROS 産生誘導薬エタノール (EtOH) の曝露で、WT (+/+) 胎児では観察されない胎児病が発生することを示した。本研究では、BRCA1 の 58% 欠損を示す Brcal 直接的 (+/-) ノックアウトマウス (d-KO) と c-KO で、行動変化、DNA 損傷、EtOH 感受性、ROS 産生について比較検討を行った。</p> <p>方法: c-KO と Brcal の exon 11 を標的破壊して作成した d-KO とそれらの WT (+/+) マウスを使用した。妊娠 (GD) 10 日または 12 日で母親に EtOH (4 g/kg) を投与し、6 時間後に胎児を採取した。また、胎児 (胚) の培養は、GD 9 で 6-8 体節の胎児を採取して培養を行った。出生したマウスの認知機能 (学習と記憶) と運動機能は、受動回避試験 (足部電気ショック) とロータロッド試験で評価した。ROS で生じる DNA 損傷 8-オキソグアニン (8-oxoG) とリン酸化ヒストン H2AX (γ H2AX) [DNA 二重鎖切断指標] は ELISA 法で、タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。</p> <p>結果: d-KO 胎児では WT 胎児と比べて、胚培養での生理食塩水 (Sal) 処置だけで酸化的 DNA 損傷 (8-oxoG と γ H2AX の増加) と胎児病が増加し、胎児での Sal 曝露で雌性出生仔の学習・記憶での障害が生じ、これらは c-KO では観察されず、生理的 ROS レベルの潜在的な病原性を示している。d-KO 培養胎児胚での胎児病誘発 EtOH 濃度は c-KO の 1/2 で、d-KO モデルの WT 胎児でも EtOH の影響が認められた。培養胎児胚での EtOH による胎児病の特徴の範囲 (前神経孔閉鎖、卵黄嚢径、頭殿長、頭長、体節発達などの低下) や重篤性は、WT と比べて d-KO で大きく、また、c-KO と比べて d-KO で大きかった。さらに、胎児で EtOH 曝露された d-KO の雄性および雌性出生仔で運動協調障害が見られた。また、d-KO 雌性出生仔では胎児での Sal あるいは EtOH 曝露のいずれでも、学習と記憶の障害が生じたが、c-KO 出生仔では EtOH 曝露でのみ障害が観察された。</p> <p>結論: 本研究は、c-KO より BRCA1 欠損が大きい d-KO で、BRCA1 タンパク質は、生理的ならびに薬物 (EtOH) 誘発性酸化ストレスで生じる発達障害に対して用量依存性の感受性を有することを初めて示した。胎児でのエタノール曝露と BRCA1 欠損は胎児性アルコールスペクトラム障害につながる DNA 損傷を増強する相加的な危険性をもたらすことが示唆される。BRCA1 では多くの変異があり、BRCA1 タンパク質の欠損が示されている。そのため、ヘテロ接合型 (+/-) BRCA1 欠損に伴う発達異常の危険性は、乳がんや卵巣がんの場合より高いことが推測され、本研究の結果は BRCA1 (+/-) を有する女性に対する予防的な知見を提示するものである。</p>		