

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-820	24-219	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Sexually dimorphic effects of prenatal alcohol exposure on the murine skeleton. 出生前アルコール曝露のマウス骨格に対する性的二型性効果			
執筆者			
Bourne LE, Jayash SN, Michels LV, Hopkinson M, Guppy FM, Clarkin CE, Gard P, Brissett N, Staines KA.			
掲載誌			
Biol Sex Differ. 2024; 15(1):51. doi: 10.1186/s13293-024-00626-y.			
キーワード			PMID:
胎児性アルコールスペクトラム障害 FASD、PAE、骨形成、性的二型性			38890762
要旨			
<p>目的: 出生前アルコール曝露 (PAE) は胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) として知られる生涯にわたる認知、行動、身体的障害をもたらし、幼年期の成長障害や骨折危険性の増加を伴っている。しかし、成人の骨格に対する PAE の長期的効果や性的二型性の可能性は不明である。本研究はマウスモデルを使用して <i>in vitro</i> 骨形成、幼年期および成体期の骨格に対する PAE の性差を検討した。</p> <p>方法: 妊娠 C57BL/6J 雌性マウスを使用し、妊娠中に 5% エタノールを飲料水で投与した。出生新生仔から初代頭頂骨骨芽細胞を調製し、石灰化骨結節形成 (アリザリンレッド染色) と遺伝子発現 (qPCR) を解析した。4 週齢 (幼年期) と 12 週齢 (成体期) の雄性および雌性出生マウスから骨組織を調製して、骨格特性をマイクロコンピューター断層撮影 (μCT)、3 点曲げ試験、成長プレート解析、組織学で解析した。</p> <p>結果: PAE 雄性および雌性マウスの骨芽細胞では、対照と比べて骨形成が低下していた。 <i>Vegfa</i>、<i>Vegfb</i>、<i>Flt1</i> [骨組織血管新生]、<i>Bmp6</i> [骨形成]、<i>Ahsg</i> [石灰化抑制]、<i>Tgfbr1</i> [組織構造発達] の発現は PAE 雄性マウス骨芽細胞でのみ低下したが、<i>Ahsg</i> (フェチュイン-A) 発現は PAE 雌性マウスで増加していた。12 週齢マウスの μCT 解析で、いくつかの骨梁指標間で性差と曝露の相互作用が示された。PAE は雄性マウスの骨梁区画 (組織容量、骨容量、骨表面、交叉表面) や骨梁構造に対して有害であったが、PAE 雌性マウスでの変化はなかった。雄性および雌性マウスの両方で、PAE による骨皮質指標での低下が見られた。雄性マウスでは 脛骨全般に対して PAE の悪影響が見られたが、一方、雌性マウスでは末端でのみ影響が認められた。後部皮質骨多孔率は PAE 雌性マウスでのみ増加した。機械的試験は PAE 雄性マウスの骨剛性での低下を示し、最大荷重と降伏点は対照と比べて両性で減少した。PAE は両性のマウスで総体重や脛骨長に影響しなかった。しかし、PAE 雄性マウスの成長板総幅は減少したが、PAE 雌性マウスでの変化はなかった 4 週齢マウスでは、12 週齢マウスで見られた骨格特徴での性依存性変化は認められなかった。</p> <p>結論: 本研究は、PAE は骨格に対する効果で、骨芽細胞の性特異的転写機構の影響による性的二型性を生じることを初めて示唆した。これらの性的二型性効果は幼年期マウスでは観察されず、骨に対する PAE の長期効果が示唆される。これらの性差を明白にすることは FASD の臨床管理で有益である。</p>			