

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-420	24-271	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Sexual dimorphism in lung transcriptomic adaptations in fetal alcohol spectrum disorders. 胎児性アルコールスペクトラム障害の肺トランスクリプトミクスの適応における性的二型			
執筆者			
Naik VD, Millikin DJ, Moussa D, Jiang H, Carabulea AL, Janeski JD, Ding J, Chen K, Rodriguez-Garcia M, Jaiman S, Krawetz SA, Mor G, Ramadoss J.			
掲載誌			
Respir Res. 2025; 26(1):6. doi: 10.1186/s12931-025-03094-z.			
キーワード			PMID:
胎児性アルコールスペクトラム障害 FASD、妊娠、肺、免疫応答、性的二型			39780208
要旨			
<p>目的: 胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) 研究では、主に胎児の脳に対するアルコールの作用に焦点が当てられている。一方、新生児の罹患率/死亡率の主原因は呼吸器感染症である。FASD の肺での適応に関する数少ない研究結果で、肺サーファクタントプロテイン A と肺胞マクロファージ食作用の減少、分化障害、B 群連鎖球菌肺炎の危険性増加が報告されているが、この適応における性的二型性についての検討は行われていない。本研究は、妊娠期のアルコール曝露は胎児肺の形態および免疫適応で性的二型性を導く可能性について検討を加えた。</p> <p>方法: 妊娠 Sprague-Dawley ラットを使用し、妊娠ラットの妊娠 (GD) 4-20 日に経口胃管でアルコール (4.5-6.0 g/kg) を投与した。処置後、胎仔を採取し、肺を調製して解析を行った。雄性および雌性胎仔の肺 RNA は TapeStation 電気泳動システムと Qubit RNA broad-range assay (RNA 蛍光定量アッセイ) で測定し、RNA シークエンス解析とバイオインフォマティクス解析 (DEG 解析、KEGG 経路解析、Enrichr-KG ネットワーク解析) を行った。胎仔肺組織は組織病理学法で評価した。</p> <p>結果: アルコール投与ラットの胎仔 (GD20) の体重、頭殿長、胎盤効率 [胎児体重/胎盤重量] は低下した。発現変動遺伝子解析は、雄性胎仔肺と比べて雌性胎仔肺でアルコールによる発現変化が多い遺伝子があり、性連動的遺伝子制御の二分性 [雄性和雌性で遺伝子発現で違いがある] を示した。アルコール曝露雌性ラットの子宮で発現低下した遺伝子のネットワーク解析は、T 細胞活性と調節、T 細胞分化、細胞傷害性 CD8⁺ T 細胞数に対する負の影響を示した。雌性胎仔肺で顕著に変化した遺伝子は Cd8b、Ccl25、Cd3e、Cd27、Cd247、Cd3d、Ccr9、Cd2、Cd8a で、これらは log2fold 変化で 2 以上に減少した。KEGG 解析は雄性および雌性胎仔肺で発達と有糸分裂に関連した遺伝子の発現低下を示したが、雌性胎仔肺でのみ T 細胞遺伝子の調節不全が示された。雄性および雌性胎仔の発達中の肺は、分化の停滞を示して形成不全で、肺胞サイズと気腔の減少が観察された。同様に両性のアルコール曝露胎仔肺で肺胞毛細血管形成の低下が見られた。</p> <p>結論: 本研究の結果は、雌性胎仔肺ではアルコール曝露で T 細胞に関連した獲得免疫系に関する遺伝子発現が選択的に減少することを示し、肺の発達に伴う適応での性的二型性の重要性を明らかにした。これらは、胎児肺に対するアルコールの効果に関して新たな知見と胎児/新生児の免疫応答への影響を提示するものである。様々な曝露に対する成人女性肺の感受性の上昇が報告されており、それらの効果は子宮 (胎児) での変化が影響していることが示唆される。</p>			