

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	13-216	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
G9a-mediated histone methylation regulates ethanol-induced neurodegeneration in the neonatal mouse brain. 新生仔脳での G9a 媒介性ヒストンメチル化はエタノールによる神経変性を調節している			
執筆者			
Subbanna S, Shivakumar M, Umapathy NS, Saito M, Mohan PS, Kumar A, Nixon RA, Verin AD, Psychoyos D, Basavarajappa BS.			
掲載誌			
Neurobiol Dis. 2013 ;54:475-85. doi: 10.1016/j.nbd.2013.01.022.			
キーワード			PMID:
エタノール、胎児性アルコールスペクトラム障害、メチル基転移酵素			23396011
要旨			
<p>目的: 出生前のアルコール摂取で、胎児の脳の発達に影響が生じる胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) が引き起こされる。ヒトでの妊娠三半期に相当する出生 7 日後 (P7) の齧歯類への多量のエタノール曝露によって神経細胞の損失が生じるが、この神経細胞の減少に関係している分子機序についてはまだ良く分かっていない。本研究は、エタノールを曝露した P7 のマウスにおける神経細胞のアポトーシスを、G9a (リジンメチル基転移酵素) が媒介するヒストンのメチル化が調節している可能性について検討した。</p> <p>方法: C57BL/6J マウスを用い、P7 でエタノールを8時間投与した。マウスの海馬と大脳質(新皮質)を採取し、神経変性について解析した。アポトーシスは活性型カスパーゼ 3 の免疫染色で評価し、種々のタンパク質の発現はウエスタンブロット法で測定した。</p> <p>結果: G9a タンパク質の脳での発現は、成体マウスの脳と比べて、胚形成とシナプス形成の時期で高く、発達中の脳での発現は細胞核に限局されている。P7 でのエタノール処置は、新生仔マウスでアポトーシスによる神経変性を生じ、G9a 活性の上昇と、それに続くヒストン H3 の 9 番目 (H3K9me2) と 27 番目 (H3K27me2) のリジンの脱メチル化を生じた。さらに、H3K9 の脱メチル化の増加で、エタノールによる神経変性に伴ったカスパーゼ-3 によるタンパク質分解に対する感受性の上昇が認められた。また、P7 でのエタノール処置に先立つ G9a 活性の阻害剤 (Bi01294、~1 mg/kg) の前処置で、エタノールで生じた H3K9me2 と H3K27me2 の上昇は、基礎レベルまで回復し、新生仔マウスでの神経変性が阻止された。</p> <p>結論: 本研究の結果は、発達段階にある脳でエタノールが引き起こす神経変性の調節で、G9a が媒介するヒストン H3K9 と H3K27 の脱メチル化が重要な役割を果たしていることを示している。本研究は、さらに、出生後にエタノールを曝露されて発達中の脳での G9a と神経変性との新たな連関を提示した。阻害剤などによる G9a 活性の抑制は、FASD に対する治療として臨床的に有効であると考えられる。</p>			