

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	13-220	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
<p>Gestational choline supplementation normalized fetal alcohol-induced alterations in histone modifications, DNA methylation, and proopiomelanocortin (POMC) gene expression in β-endorphin-producing POMC neurons of the hypothalamus. 妊娠期間のコリン栄養補充は、胎生期のアルコール曝露で生じる視床下部 β-エンドルフィン産生プロオピオメラノコルチン(POMC)神経でのヒストン修飾、DNA メチル化、および POMC 遺伝子発現の変化を回復する</p>			
執筆者			
Bekdash RA, Zhang C, Sarkar DK.			
掲載誌			
Alcohol Clin Exp Res. 2013 ;37(7):1133-42. doi: 10.1111/acer.12082.			
キーワード			PMID:
胎生期アルコール曝露、ヒストン修飾、コリン、プロオピオメラノコルチン			23413810
要 旨			
<p>目的: 出生前エタノール曝露は、視床下部プロオピオメラノコルチン(POMC)の遺伝子発現を低下させる。POMC は視床下部-下垂体-副腎系、免疫機能、エネルギー恒常性の調節で主要な働きをしている。最近、胎生期のアルコール曝露は分子、細胞、組織レベルで影響が残るエピジェネティックな修飾を生じることが示されており、エピジェネティックな機序としてヒストン修飾や DNA メチル化がある。本研究は、POMC 神経細胞機能の変化が POMC 産生神経でのヒストン修飾酵素や DNA-メチル化酵素の発現変化と関連しているかどうか検討した。さらに、これらの神経細胞へのエタノールの有害効果を、妊娠期のコリン栄養補充が阻止するかどうか検討した。コリンは DNA のメチル化に必要な S-アデノシルメチオニンの形成に関与し、出生前後のアルコール曝露による学習や記憶での障害を抑制することが知られている。</p> <p>方法: 妊娠雌親にアルコール(妊娠 7~21 日目)単独またはコリン(妊娠 11~22 日目)と共に液体飼料で摂取させた。雄性出生仔の出生後 60 日で、視床下部のヒストン修飾酵素、DNA-メチル化酵素のタンパク質と mRNA 発現ならびに POMC 遺伝子のメチル化と発現を、二重免疫組織化学法、リアルタイム-PCR で測定した。さらに、リポポリサッカライド(LPS)刺激性血漿コルチコステロンレベルを ELISA 法で測定した。</p> <p>結果: 胎生期のエタノール処置は、ヒストン活性化マーク(H3K4me3、Set7/9、アセチル化 H3K9、リン酸化 H3S10)のタンパク質と mRNA 発現を低下させ、ヒストン抑制化マーク(H3K9me2、G9a、Setdb1)や DNA-メチル化酵素(Dnmt1)、MeCP2 のタンパク質と mRNA 発現を増加する。また、アルコール処置は POMC 遺伝子のメチル化を上昇したが、一方、POMC mRNA や β-エンドルフィンのレベルを低下させ、LPC へのコルチコステロン応答を上昇させた。妊娠期のコリン栄養補充は、エタノールによる H3K4me3、Set7/9、H3K9me2、G9a、Setdb1、Dnmt1、MeCP2 のタンパク質と mRNA の低下を回復した。さらに、コリン補充で POMC 遺伝子メチル化と遺伝子発現、β-エンドルフィン産生、LPS へのコルチコステロン応答は回復した。</p> <p>結論: 出生前のエタノール曝露は、POMC 神経細胞でのヒストンと POMC の DNA メチル化を変化させ、このことで POMC 遺伝子の過剰なメチル化と POMC 遺伝子発現の低下が生じると考えられる。胎生期のコリン栄養補充はこれらの神経に対するエタノールの有害効果を防ぐ。</p>			