

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-135	13-235	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
<p>Suppression and epigenetic regulation of MiR-9 contributes to ethanol teratology: evidence from zebrafish and murine fetal neural stem cell models.</p> <p>マイクロ RNA9 (MiR-9) の発現抑制とエピジェネティックな調節はエタノールによる先天異常に関与する: ゼブラフィッシュとマウスの胎児性幹細胞モデルでの証明</p>		
執筆者		
Pappalardo-Carter DL, Balaraman S, Sathyan P, Carter ES, Chen WJ, Miranda RC.		
掲載誌		
Alcohol Clin Exp Res. 2013; 37(10):1657-67. doi: 10.1111/acer.12139.		
キーワード		PMID:
胎児性アルコールスペクトラム障害、MiR-9、胚発生、エピジェネティック調節		23800254
要旨		
<p>目的: 妊娠期間中の母親のエタノール摂取は胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) として知られている一連の発達障害を生じる。FASD が生じる機序は複雑であるが、近年、エタノールが標的としている分子としてマイクロ RNA (miRNA) が同定され、miRNA はエタノールの催奇性効果を媒介していることが示唆されている。miRNA は小分子の非タンパク質コード RNA で標的遺伝子の発現抑制を介して遺伝子ネットワークを調節している。マイクロ RNA 9 (MiR-9) は進化的に保存されている miRNA で、組織発達中にエタノールによって影響を受ける。エタノールによる MiR-9 の変化がエタノールの催奇性に関与している可能性があり、本研究ではこの点を検証するため、MiR-9 のメチル化と発現を解析した。</p> <p>方法: 胎児モデルとしてゼブラフィッシュの胚を使用した。受精後、原腸形成期にエタノール (430 mM) を 4 時間曝露した。別の実験では、MiR-9 の発現を抑制するため二細胞期に抗 MiR-9 アンチセンスを注入し、受精後 24 から 72 時間で胚を採取して解析した。さらに、MiR-9 の標的として知られており、発達過程で重要な <i>FGFR-1</i> (線維芽細胞増殖因子受容体 1) と <i>FOXP2</i> の発現を検討した。また、エピジェネティックな調節を検討するため、マウス胎仔胚細胞 (mNSCs) MiR-9 の CpG アイランド (シトシンとグアニン配列が多く存在する部位) のメチル化を PCR で解析した。</p> <p>結果: ゼブラフィッシュでエタノール処置あるいは MiR-9 の遺伝子発現抑制は、小頭症を含む頭蓋の障害を生じた。さらに、エタノールは受精後 48 時間で MiR-9 と <i>FGFR-1</i> および <i>FOXP2</i> の発現を一過性に抑制した。エタノールや MiR-9 アンチセンスによる MiR-9 発現の変化は、エタノールでの催奇性 (小頭症、無眼球症、尾短縮化、心嚢浮腫、脊柱彎曲) の程度と相関していた。mNSCs でエタノールは CpG のメチル化を増加し、MiR-9 の未成熟体の蓄積を生じた。</p> <p>結論: エタノールは MiR-9 の生合成の調節に影響を及ぼす。さらに、初期胎生期での MiR-9 機能の消失で、発達期でのエタノール曝露と関連した催奇性の重篤性が再現される。また、エタノールは MiR-9 と標的遺伝子発現の関連を障害する。これら結果は、胚の発達でのエタノールと MiR-9 調節ネットワークとの間の微妙な関連性を示唆している。miRNA は先天異常に関連するエタノールの催奇性を阻止し、治療する上で臨床的にも重要である。</p>		