

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-200	13-257	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Regulation of DNA methylation by ethanol induces tissue plasminogen activator expression in astrocytes. エタノールによる DNA メチル化の調節はアストロサイトでの組織プラスミノゲン活性化因子の発現を誘導する		
執筆者		
Zhang X, Kusumo H, Sakharkar AJ, Pandey SC, Guizzetti M.		
掲載誌		
J Neurochem. 2014; 128(3):344-9. doi: 10.1111/jnc.12465.		
キーワード		PMID:
エタノール、アストロサイト、DNA メチル化、組織プラスミノゲン活性化因子(tPA)		24117907
要旨		
<p>目的: アルコールはヒストンアセチル化、DNA メチル化、非翻訳領域 RNA などのエピジェネティックな機序に影響を与え、アルコール依存症や胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) の原因としてアルコールによる遺伝子発現のエピジェネティックな調節の障害が考えられている。アストロサイト (AST) は、神経細胞の発達を促進あるいは抑制する因子を遊離することで、発達中や成体の脳での神経可塑性を調節している。AST には組織プラスミノゲン活性化因子 (tPA) が多く発現していて、AST の活性化で tPA の遊離が増加する。tPA は、フィブロネクチンやラミンなどの細胞外マトリックスタンパク質の分解を介して神経可塑性の調節に関与している。また、エタノールによって tPA の遊離が増加する。本研究では、エタノールが AST の DNA メチル化を抑制し、それによって tPA の発現と遊離を増加させるかどうか検討した。</p> <p>方法: 大脳皮質 AST を Sprague-Dawley 胎仔から調製した。AST にエタノール (25~75 mM) を 24-48 時間処置し、DNA メチル化、DNA メチル基転移酵素 (DNMT) 活性、tPA レベルを測定した。</p> <p>結果: エタノールは tPA の mRNA レベルを増加させた。tPA mRNA レベルの増加は、DNMT 活性阻害剤 5-AzaC の AST への処置でもみられた。エタノールは、tPA タンパク質発現と遊離を増加させ、DNMT 活性を阻害し、この阻害効果は tPA プロモーターでの DNA メチル化レベルの低下と一致していた。さらに、エタノール処置で AST の DNMT3A (DNMT の 1 種類) タンパク質レベルは低下したが、一方、DNMT1 では変化なかった。</p> <p>結論: 本研究は、エタノールが DNMT (DNMT3A) 活性と tPA プロモーター領域の DNA メチル化を低下させ、そのことで AST からの tPA 遊離を増加させることを初めて示した。このような効果が、エタノールによる AST を介した神経可塑性の障害に関与していると考えられる。</p>		