

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-54C	14-232	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>		
Aging and alcohol interact to alter hepatic DNA hydroxymethylation. 加齢とアルコール摂取は相互作用して肝臓 DNA の水酸化メチル化を変化させる		
<b>執筆者</b>		
Tammen SA, Dolnikowski GG, Ausman LM, Liu Z, Sauer J, Friso S, Choi SW.		
<b>掲載誌</b>		
Alcohol Clin Exp Res. 2014; 38(8):2178-85. doi: 10.1111/acer.12477.		
<b>キーワード</b>		<b>PMID:</b>
アルコール、加齢、DNA 水酸化メチル化、肝臓、マウス、エピジェネティック ス		25070523
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b>ゲノム内でのシトシンのメチル化はDNAメチル転移酵素によって生じ、メチルシトシンが生成する。DNAのメチル化については、DNAでのエピジェネティックマーク(後成的標識)[後成的な遺伝子修飾によるDNAの転写のための標識]として多くの研究がある。さらに、転写調節因子で新たなエピジェネティックマークとしてヒドロキシメチルシトシン(HMC)が着目されている。HMCはメチルシトシンからメチル基を除去し、シトシンへ戻る際の間体としてメチルシトシンシトシンの酸化によって産生される。メチルシトシンシトシンからHMCへの水酸化は脱メチル化酵素のTETファミリー(TET1-3)によって行われる。加齢や慢性アルコール消費がDNAメチル化を変化させることはよく知られているが、慢性アルコール消費がDNAの水酸化メチル化(DNA-HM)に影響するかどうか分かっていない。本研究は、この点についてと、さらに、加齢とアルコールが相互作用してエピジェネティックな事象を修飾し、遺伝子発現に対して影響するかどうかを検証した。</p> <p><b>方法:</b>青年期(4ヶ月)と老年期(18ヶ月)のC57BL/6マウスを用い、Lieber-DeCarli液体飼料でエタノール(3.1%(v/v))を5週間摂取させ、その後、肝臓組織を調製した。肝臓DNAでのDNA-HMとDNAメチル化はLC-MSスペクトル法で測定した。TET酵素の肝臓mRNA発現は定量的RT-PCR法で測定した。</p> <p><b>結果:</b>青年期マウス(YM)での中用量の慢性アルコール曝露は、対照と比べて、全DNA-HMを低下させた。アルコール曝露は、老年期マウス(OM)でのHMCレベルに影響しなかった。エタノール非負荷マウスで、OMでのDNA-HMはYMと比較して減少していた。これらの結果は、DNA-HMを制御する上で、加齢とアルコールの相互作用があることを示唆している。一方、DNAのメチル化では、YMとOM、およびエタノール曝露の有無で違いはなかった。また、<i>Tet2</i>と<i>Tet3</i>の発現は、YMと比較してOMでは減少していた。</p> <p><b>結論:</b>アルコールがDNAの水酸化メチル化を変えるということは、アルコールの新たなエピジェネティックな効果を示している。また、同じ処置で、DNAメチル化での変化は認められなかったことから、DNA水酸化メチル化は慢性アルコール消費の効果に対して、より感受性が高いと考えられる。この研究は、DNAの水酸化メチル化に関する慢性アルコール摂取と加齢との相互効果を示した初めてのものである。さらに、がん組織では水酸化メチル化の減少が多くみられることから、加齢とアルコール消費の効果は、エピジェネティックな機序を介した肝臓がんの進展と関連していると思われる。</p>		