

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-900	14-234	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
Alcohol consumption during gestation causes histone3 lysine9 hyperacetylation and an alternation of expression of heart development-related genes in mice. マウスで妊娠期のアルコール摂取はヒストン 3 の 9 番目リジンの過剰なアセチル化を生じ、心臓発達関連遺伝子の発現を変える			
執筆者			
Pan B, Zhu J, Lv T, Sun H, Huang X, Tian J.			
掲載誌			
Alcohol Clin Exp Res. 2014; 38(9):2396-402. doi: 10.1111/acer.12518.			
キーワード			PMID:
アルコール、アルコール性先天性心疾患、心発生、ヒストン 3、アセチル化 心臓発達関連遺伝子			25257289
要 旨			
<p>目的: 妊娠中のアルコール曝露は、胎児性アルコール症候群(FAS)として認識されている胎児での一連の神経行動性および生理的異常と関連している。妊娠中のアルコール乱用で、先天性の心臓疾患(CHD)を生じるが、しかし、アルコールによる心臓形成異常の機序は不明である。近年の研究は、ヒストンの修飾がその病理過程で重要な役割を果たしていることを示唆している。さらに、我々は、エタノールはヒストン 3 の 9 番目のリジン(H3K9)の過剰なアセチル化を生じ、心臓発達関連遺伝子の過剰発現をもたらすことを報告した。本研究は、妊娠期間中のアルコール摂取が、H3K9 のアセチル化と心臓発生における心臓発達関連遺伝子の発現に与える効果について検討した。</p> <p>方法: KM マウスを使用し、妊娠マウスへ胎生 7.5 日(E7.5)から 15.5 (E15.5) 日に胃内チューブでアルコール(10 µg/g/日)を毎日投与した。胎仔(E11.5、E14.5、E17.5、E18.5)から心臓を調製し、HE 染色で組織的解析を行った。H3K9 のアセチル化と発現は、ウエスタンブロット法、定量的 RT-PCR 法で測定した。ヒストンアセチル化酵素(HAT)とヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)は、比色定量法と蛍光定量法で測定した。</p> <p>結果: エタノール曝露によって、E17.5 の心臓で心室中隔筋と心室壁が薄くなるなどの異常が認められた。ヒストンのアセチル化は E17.5 で最大となり、その後低下した。アルコール曝露は H3K9 のアセチル化を E11.5~E18.5 で増加し、Gata4(心筋細胞発生の転写因子)、Mef2c(筋細胞分化転写因子)、Nkx2.5(心筋特異的タンパク質発現転写因子)の発現を上昇させた。アルコール曝露は E17.5 で HAT 活性を上昇したが、しかし、HDAC 活性に変化なかった。</p> <p>結論: 本研究の結果は、H3K9 のアセチル化は心臓発達の時間経過とともに変化し、子宮でのアルコール曝露は HAT 活性の上昇をもたらし、H3K9 の過剰なアセチル化を生じ、心臓発達関連遺伝子の過剰発現を生じることを示している。妊娠中のアルコール摂取と CHD には、新たなエピジェネティックな機序が関係していると考えられる。</p>			