

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	14-246	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
Fetal alcohol exposure alters proopiomelanocortin gene expression and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function via increasing MeCP2 expression in the hypothalamus. 胎生期のアルコール曝露は視床下部でMeCP2発現の上昇を介してプロオピオメラノコルチン遺伝子発現と視床下部-下垂体-副腎系機能を変える			
執筆者			
Gangisetty O, Bekdash R, Maglakelidze G, Sarkar DK.			
掲載誌			
PLoS One. 2014; 9(11):e113228. doi: 10.1371/journal.pone.0113228.			
キーワード			PMID:
胎児性アルコール症候群、視床下部-下垂体-副腎系、プロオピオメラノコルチン、MeCP2			25409090
要旨			
<p>目的:プロオピオメラノコルチン(POMC)は、視床下部の神経ペプチド β-エンドルフィンの前駆物質の遺伝子であり、ストレス応答などの様々な生理機能を制御している。先に我々は、胎生期のアルコール曝露(PAE)が視床下部での POMC 遺伝子転写物レベルを低下させ、種々のストレスに対する視床下部-下垂体-副腎(HPA)系の応答を亢進することを示し、また、PAE ラットの視床下部では POMC の転写開始配列の DNA メチル化が亢進していた。メチル化された転写開始配列は、メチル CpG[シトシンとグアニンが繰り返される配列]結合領域(MBD)含有タンパク質を動員し、遺伝子発現を抑制する。メチル CpG 結合タンパク質(MeCP2)は MBP 領域を持つタンパク質で、メチル化された DNA に結合し転写抑制的に働く。本研究は、胎生アルコール曝露が POMC 遺伝子発現と HPA 系機能に影響を与える際、MeCP2 がどのような役割を果たしているか検討した。</p> <p>方法:妊娠 Sprague-Dawley ラットの妊娠 7-21 日にエタノール(6.7% (v/v))液体飼料を摂取させ、出生仔 60 日齢(PAE ラット)で脳切片を調製し解析に用いた。遺伝子とタンパク質発現は RT-PCR 法とウエスタンブロット法で測定した。遺伝子相互作用はクロマチン免疫沈降(Chip)法で解析した。</p> <p>結果:PAE は出生仔の視床下部弓状核(ARC)における POMC mRNA レベルを低下させたが、POMC の DNA メチル化を増加させた。さらに、PAE ラット ARC では、POMC(免疫活性)細胞の MeCP2 タンパク質、MeCP2 遺伝子転写、ならびに POMC 転写開始配列への MeCP2 タンパク質結合が上昇していた。ARC 第3脳室での RNA 干渉(shRNA 導入)による MeCP2 発現の抑制は、POMC 遺伝子発現に対する PAE の効果を阻止した。さらに MeCP2-shRNA 処置は、PAE による視床下部の副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン遺伝子発現の増加と、LPS による血清副腎皮質刺激ホルモンとコルチコステロンレベルの上昇を正常レベルに回復させた。</p> <p>結論:本研究の結果は、PAE は CpG メチル化 POMC 転写開始配列への MeCP2 結合を増加させ、転写因子の遺伝子転写活性化を抑制することを示し、このことが、HPA 系の調節不全をもたらすと考えられる。</p>			