

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	14-259	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
CB1-receptor knockout neonatal mice are protected against ethanol-induced impairments of DNMT1, DNMT3A, and DNA methylation. CB1 受容体ノックアウト新生仔マウスではエタノールによる DNMT1、DNMT3A、DNA メチル化の障害が阻止される			
執筆者			
Nagre NN, Subbanna S, Shivakumar M, Psychoyos D, Basavarajappa BS.			
掲載誌			
J Neurochem. 2015; 132(4):429-42. doi: 10.1111/jnc.13006.			
キーワード			PMID:
胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD)、カンナビノイド受容体 1、神経細胞損失、カスパーゼ 3、エピジェネティックス、メチル転移酵素			25487288
要旨			
<p>目的: 妊娠期間中のエタノール使用の重大な結果として、海馬や新皮質の機能不全が関係する神経行動的な異常を生じ、これらの変化は胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) として知られる学習と記憶欠損を引き起こす。しかし、これらの変化に関与している分子機序はまだ良く分かっていない。妊娠発達期でのエタノール曝露は、胎児でのヒストンの調節や DNA メチル化などのエピジェネティックな変化を生じ、このことが FASD の進展に関与していることが示唆されている。本研究では、生後 7 日のマウスへのエタノール曝露で作成した FASD モデルマウスを用い、DNA メチル化に関連した機序について検討した。</p> <p>方法: C57BL/6J マウスとカンナビノイド受容体 1 (CB1R) ノックアウト (CB1R-KO) マウスを用いた。エタノール (2.5 g/kg) は、生後 7 日 (P7) のマウスに 2 時間間隔で 2 度皮下投与した。エタノール投与 8 時間後、脳切片を調製して細胞でのカスパーゼ 3 (Casp3) 発現を免疫組織化学法で解析した。タンパク質はウエスタンブロット法で、mRNA は定量的 RT-PCR 法で、DNA メチル化は定量キットで測定した。</p> <p>結果: P7 の C57BL/6J マウスへのエタノール処置で、海馬と新皮質の Casp3 が活性化され、DNA メチル転移酵素 (DNMT1 と DNMT3A) レベルの低下を介した DNA メチル化の抑制がみられた。エタノール処置前の Casp3 活性の抑制 (阻害剤: Q-VD-OPh) で、エタノールによる DNMT1 と DNMT3A の低下と DNA メチル化の抑制は対照レベルへ回復した。エタノール処置前のヒストンメチル転移酵素 G9a 活性の阻害 (阻害剤: Bix) や CB1R の遮断 (遮断薬: SR141617A) で、エタノールによる Casp3 の活性化は抑制され、DNMT1 と DNMT3A の低下と DNA メチル化の抑制は阻止された。一方、P7 の CB1R-KO マウスではエタノール処置による Casp3 の活性化はなく、DNMT1 と DNMT3A タンパク質レベルの低下や DNA メチル化の抑制はみられなかった。</p> <p>結論: 本研究は、FASD マウスモデルを用いて、学習と記憶で重要な役割を果たしている脳領域である海馬と新皮質で、エタノールが DNMT1 と DNMT3A と DNA メチル化を障害する機序について初めて示したものである。新生仔マウスの脳で、エタノールによる Casp3 の活性化は、DNMT1 と DNMT3A を介した DNA メチル化を障害する。一方、そのような障害は CB1R-KO マウスでは生じない。本研究の結果は、DNA メチル化で仲介されるエピジェネティックな過程が、エタノールの催奇形で重要な機序であることを示している。</p>			