

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	15-214	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
Early maternal alcohol consumption alters hippocampal DNA methylation, gene expression and volume in a mouse model. マウスモデルで妊娠初期の母親のアルコール摂取は出生仔の海馬 DNA メチル化、遺伝子発現、容量を変化させる			
執筆者			
Marjonen H, Sierra A, Nyman A, Rogojin V, Gröhn O, Linden AM, Hautaniemi S, Kaminen-Ahola N.			
掲載誌			
PLoS One. 2015; 10(5):e0124931. doi: 10.1371/journal.pone.0124931.			
キーワード			PMID:
胎児性アルコール症候群 (FAS)、エピジェネティクス、海馬、DNA メチル化			25970770
要旨			
<p>目的: 妊娠期間中のアルコール消費が有害な効果をもたらすことは良く知られており、出生子での成長障害、頭蓋顔面形態異常、中枢神経系障害などを特徴とする胎児性アルコール症候群 (FAS) が発症する。エピゲノムが遺伝子-環境相互作用を仲介していることが示されているが、疾病や幼少期に関連した分子機序は分かっていない。マウスで妊娠 8 日までの胎仔は、神経胚が形成され、ヒトの受精後 4 週間での初期発達段階に相当する時期である。この時期は、エピジェネティックな再プログラム化が動的に生じ、胎仔は環境要因の効果に対して感受性が高い。本研究は、妊娠初期のエタノール曝露は胎仔のエピジェネティックな再プログラム化を変え、遺伝子発現と胎仔の発達の変化をもたらす、脳の構造や機能、行動でその後も持続する変化を生じるという仮説について検証した。</p> <p>方法: C57BL/6J マウスを用い、妊娠マウスへ 10%エタノールを妊娠 0.5 から 8 日目まで摂取させた。胎仔の出生 28 日後、海馬、嗅球、嗅上皮、後肢骨髄を調製した。発現遺伝子の変化は、ゲノムワイド遺伝子発現アレイを用いて解析した。脳構造の変化は、出生後 60 日のマウス (P60) で、MRI を用いて解析した。CpG の DNA メチル化はバイサルファイト法で解析した。</p> <p>結果: マウスの海馬のゲノムワイド遺伝子発現解析の結果、エタノール曝露で 23 個の遺伝子と 3 個の miRNA の発現が変化していた。同様の変化は、海馬のみならず嗅上皮と骨髄でもみられた。また、エタノール曝露マウスの海馬で、いくつかの候補遺伝子の上流 CpG アイランドにおける DNA メチル化の変化が認められた。P60 の MRI 解析で、エタノール曝露出生仔では、脳構造の非対称性 (左海馬の肥大と左嗅球の萎縮) が認められた。</p> <p>結論: 本研究は、妊娠初期でのエタノール曝露は、出生後の脳の DNA メチル化、遺伝子発現、構造での変化をもたらすことを示している。さらに、結果は、アルコールによる障害は初期のエピジェネティックな変化に由来するという仮説を裏付けている、すなわち、遺伝子調節の変化は胚性幹細胞で既に発生していて、そのため出生後に様々な組織で障害が観察される。</p>			