

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	16-227	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
Ethanol-induced changes in poly (ADP ribose) polymerase and neuronal developmental gene expression. エタノールによるポリ(ADPリボース)ポリメラーゼと神経細胞発達遺伝子発現の変化			
執筆者			
Gavin DP, Kusumo H, Sharma RP, Guizzetti M.			
掲載誌			
Neuropharmacology. 2016; 110(Pt A):287-296. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.08.001.			
キーワード			PMID:
アルコール依存症、ヒストン、エピジェネティック、CpG、ポリ(ADPリボース)ポリメラーゼ、胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD)			27497606
要旨			
<p>目的: 出生前のアルコール曝露は、神経細胞の成長と発達に対して著明な効果をもたらす。ポリ(ADPリボース)ポリメラーゼ(PARP)は、細胞の生存と発達に関与している。PARPは、エピジェネティックに作用し、ヒストンや転写因子の修飾、DNAメチル化・脱メチル化などに直接的に関与する。一方、エタノールによる酸化ストレスは、PARPの活性亢進を導き、ポリ(ADPリボース)(PAR)の産生を増加させる。PAR産生の増加は、パーナトスとして知られるPARP依存性細胞死経路を活性化する。本研究は、エタノールがPARP酵素活性を誘導し、神経細胞発達関連遺伝子(<i>Bdnf</i>、<i>Oct-4</i>、<i>Klf4</i>、<i>Sox2</i>、<i>c-Myc</i>)の発現変化を生じるという仮説について検証した。</p> <p>方法: マウス胎仔(胎生18日)脳から調製した皮質神経細胞で初代培養を行い実験に用いた。エタノールは50 mMを24時間、細胞に処置した。細胞の生存率はMTT細胞増殖試験で、PARP活性は比色定量法で、mRNAはqRT-PCR法で測定した。DNAのメチル化は免疫沈降法で、PPARγプロモーター結合はChIP法で解析した。</p> <p>結果: マウス皮質神経細胞で、エタノールは<i>Bdnf4</i>、<i>Bdnf9a</i>、<i>Klf4</i>のmRNA発現を低下させ、<i>c-Myc</i>の発現を上昇した。これらのエタノールによる変化は、PARP阻害剤(ABT-888、3-アミノベンズアミド、ルカパリブ)の処置で抑制された。DNAメチル化での役割と一致して、PARPの阻害で、<i>c-Myc</i>プロモーターでの5-メチルシスチンレベルが増加した。さらに、PARPの翻訳後調節を受けているPPARγでは、PARPの酵素活性の阻害でPPARγプロモーター結合は増加し、この増加と一致して、<i>Bdnf4</i>と<i>Klf4</i>の発現が増加していた。</p> <p>結論: 本研究の結果は、PARPはDNAメチル化に関与し、PPARγプロモーター結合を低下させることを示唆している。また、エタノールは、PARP酵素活性の促進を介して神経発達に関連した遺伝子の発現を変え、出生前アルコール曝露された子供で見られる認知機能障害をもたらすと考えられる。</p>			