

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	12-253	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
DNA methylation program in developing hippocampus and its alteration by alcohol. 発達中の海馬における DNA メチル化プログラムとアルコールによるその変化		
執筆者		
Chen Y, Ozturk NC, Zhou FC.		
掲載誌		
PLoS One. 2013;8(3):e60503.		
キーワード		
アルコール、胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD)、海馬、DNA メチル化		
要旨		
<p>目的:海馬の発達時期に、アンモン角(CA)や歯状回(DG)では神経形成と神経細胞移動、ならびにその成熟が独立して進行する。この時期の海馬は環境ストレスに対して脆弱であることが知られているが、その機序は不明である。アルコール曝露は、海馬の錐体細胞と顆粒細胞の成長、生存、移動、分化を調節している遺伝子の発現を変化させることが示されている。これらの過程の障害は、海馬の発達抑制をもたらし、胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) で見られる学習や記憶の欠陥が生じる機序として示唆されている。エピジェネティクス(DNA メチル化修飾などによる発生上での遺伝子機能の変化)によって転写の調節が行われており、DNA のメチル化は整然と計画されて進行する過程 (DNA メチル化プログラム:DMP) で、胚性幹細胞から神経管への発達に伴って起こるが、その詳細は分かっていない。この研究では、DMP が海馬の神経分化と成熟に関連して進行することと、胎児性アルコール曝露がどのように DMP に影響するかを示す。</p> <p>方法:C57BL/6 マウスに妊娠 7 日から 16 日までエタノール(4% v/v)を液体飼料で投与し、妊娠 16 および 17 日目に胎仔を採取し解析を行った。DNA のメチル化は、組織切片を調製して5-メチルシチジン (5mC)、5-ヒドロキシメチルシチジン (5hmC)、TET1 (メチル化シトシンヒドロキシラーゼ)、MeCp2(メチル CpG 結合タンパク質)を免疫組織的に測定することで解析した。</p> <p>結果:対照マウスで、妊娠 15~17 日目の胎仔から調整した海馬ならびに歯状回で、5mC や 5hmC、およびその結合タンパク質 MeCp2 さらに TET1 は、DMP の進行を反映して部位および時間に特徴的な変化を示し、CA や DG での時空間的な海馬神経の分化や成熟を導いた。エタノールの投与は海馬の成熟をおおよそ 1 日遅延した。エタノールは神経の成熟に沿った、部位ならびに時間経過に特徴的な DNA のメチル化の開始と進行を障害し、核内でのメチル化 DNA の分布やクロマチン構造転移を変化させた。エタノールによるこれらの変化は海馬の発達遅滞と関連していた。</p> <p>結論:この研究は、海馬の分化や成熟が進行している間、DNA メチル化プログラムが先行して組織化されて働いていることと、アルコールは DNA メチル化プログラムの複雑な順序を障害し正常な発達を遅延することを初めて示した。アルコールで生じる DNA メチル化プログラムの脱制御は、FASD モデルで見られるアルコールによる先天的な異常の原因となることが推測される。</p>		