

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	21-215	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>			
<p>Programmed suppression of oxidative phosphorylation and mitochondrial function by gestational alcohol exposure correlate with widespread increases in H3K9me2 that do not suppress transcription.</p> <p>妊娠期のアルコール曝露による酸化的リン酸化とミトコンドリア機能の計画的抑制は転写を抑制しない H3K9me2 の広範な増加と関連している</p>			
<b>執筆者</b>			
Chang RC, Thomas KN, Mehta NA, Veazey KJ, Parnell SE, Golding MC.			
<b>掲載誌</b>			
Epigenetics Chromatin. 2021; 14(1):27. doi: 10.1186/s13072-021-00403-w.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
胎児性アルコールスペクトラム障害 FASD、発生プログラム、H3K9me2 エピジェネティックプログラム、クロマチンループ、Satb2、mTOR			34130715
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> 神経発達障害や認知機能障害の基盤はクロマチン(CHM)構造の調節不全である。ヒストン H3 リジン 9(H3K9)は中枢神経系の発達や機能で重要な CHM の調節機序のハブ[活動中心]として機能する。それゆえ、H3K9の翻訳後調節に関与する機序を理解することが、中枢神経系の発達や機能を理解する上で重要である。一方、有害物質の曝露で生じる CHM 構造の変化は、遺伝子発現変化の原因になるのか、あるいは、転写とは独立した、ゲノムの安定性を促進する細胞核の変化に関連した徴候なのか、不明な点が多い。この点について、本研究は、胎児期アルコール(Alc)曝露後の新生仔のジメチル化 H3K9(H3K9me2)の変化を基にして検討した。</p> <p><b>方法:</b> C57BL/6J マウスを使用し、妊娠母親へ妊娠 7 日目(GD7)にエタノール(2.9 g/kg、腹腔内)を投与した。GD17 で胎児を採取し、眼球形成と皮質パターン形成の障害を評価・確認後、組織を調製して解析に用いた。遺伝子変化と機能は、Deep-sequencing analysis (DSA) [DNA/cDNA を高重複度で塩基配列解析を行う方法]、Causal Network Analysis、Biological Pathway Enrichment analysis で解析した。転写因子結合は ChIP アッセイで、タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。一部の <i>in vitro</i> 実験は、マウス胎仔大脳皮質から調製した神経幹細胞を用いた。</p> <p><b>結果:</b> 大脳皮質トランスクリプトームの DSA 解析は、Alc による CHM 構造障害は、酸化的リン酸化とミトコンドリア機能の調節に関与する遺伝子経路の障害と関連することを示した。Alc の影響をうけた主要な経路は <i>mTOR2</i> 遺伝子の下流標的で、このストレス応答複合成分が、妊娠期の Alc 曝露のエピジェネティックな記憶を伝播する上で役割を果たしていることを示している。酸化的ストレスを制御する経路の転写機能障害は、ゲノムの複数の遺伝子で反復DNA非転写領域の H3K9me2 の上昇と関連していた。一般に、H3K9me2 が豊富なゲノム領域は遺伝子抑制と関連しているが、しかし、H3K9me2 の増加を示した候補遺伝子で転写抑制はなく、また、(転写や組換えが不活性化されている)コニカルヘテロ CHM の増加も示されなかった。酸化ストレス恒常性の障害は CHM ループ因子 <i>SATB2</i> を誘導するが、H3K9me2 の増加や遺伝子発現の様式変化とは関連しなかった。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、H3K9me2 の変化は Alc による先天性欠損と関連しているが、しかし、このエピジェネティックな変化は転写抑制とは関連していないことを示している。<i>SATB2</i> の動員と H3K9me2 結合の増加は、持続する酸化ストレス下で CHM の完全性を保つ核ストレス応答の構成要因であると考えられる。</p>			