

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-600	22-206	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Alcohol induced increases in sperm Histone H3 lysine 4 trimethylation correlate with increased placental CTCF occupancy and altered developmental programming. アルコールによる精子ヒストン H3 リジン 4 三メチル体(H3K4me3)の増加は胎盤 CTCF 占有の増加や発生プログラミングの変化と相関する			
執筆者			
Bedi YS, Wang H, Thomas KN, Basel A, Prunier J, Robert C, Golding MC.			
掲載誌			
Sci Rep. 2022; 12(1):8839. doi: 10.1038/s41598-022-12188-3.			
キーワード			PMID:
受胎前アルコール曝露、父親、精子、H3K4me3、CTCF			35614060
要旨			
<p>目的: 雄性の受胎前エタノール曝露で、その子供の行動、成長、代謝、生理に影響が生じ、これらの表現型は胎児性アルコールスペクトラム障害(FASD)の臨床的表現型に類似しており、受胎前の父親のアルコール使用は FASD の発生や多様性に関与する重要な要因であることが示唆される。先に我々は、雄性の受胎前慢性過剰アルコール摂取と、その子供の成長後の健康に長期的変化を導く胎児-胎盤発達障害との間の相関関係について報告した。しかし、精子 DNA や RNA に対する慢性アルコール使用の影響はわずかであった。これらのことから、本研究は、父親の受胎前慢性アルコール曝露が精子のヒストン濃縮(enrichment)に影響を与え、それらが胎盤の発生プログラムの変化に関連するという仮説について、H3K4me3 に焦点を当てて検証した。</p> <p>方法: C57BL/6J マウスを使用した。雄性マウスの受胎前エタノール処置は、生後 90 日で 10%エタノールを 4 時間/日、摂取させた。曝露 70 日後、雄性マウスは無処置雌性マウスと交配し、得られた子どもの胎児-胎盤発達を評価した。マウスの精子はエタノール曝露 15-20 週で採取し、精子ヒストンを分離した。ヒストンのメチル化はウエスタンブロット法で、ヒストンと遺伝子の会合は ChIP アッセイと ChIP-seq 法で解析した。RNA は RT-qPCR 法で測定した。</p> <p>結果: ChIP アッセイで、雄性マウスの受胎前アルコール曝露は、神経発生や頭蓋顔面発達に関与する遺伝子のプロモーターや遺伝子が濃縮している推定エンハンサー領域の精子 H3K4me3 を増加することが示された。精子と胎仔の両方で H3K4me3 はクロマチン結合因子 CTCF と共局在していた。CTCF は Cohesin 因子と協調して、ゲノムの 3 次元ループ構造を構築して、ゲノムワイドに遺伝子発現の制御に関わっている転写抑制因子である。雄性マウスの受胎前アルコール曝露で胎盤内の CTCF 結合の広範な変化が生じ、CTCF 局在の変化は多様な遺伝子集団での遺伝子発現の調節不全と相関していた。しかし、これらの転写変化は雄性仔からの胎盤でのみ生じ、性特異的に、アルコールによる精子 H3K4me3 の増加を示すゲノム領域と CTCF 結合の増加とは相関した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、精子のクロマチン空間配置は慢性アルコール曝露に感受性が高いことと、影響を受ける一連の領域では胎盤 CTCF 濃縮の増加が生じることを示している。これらの結果は、父親のアルコール曝露のエピジェネティックな記憶が子どもへ伝播される際、精子 H3K4me3 と CTCF との間の相互作用が重要であることを示唆している。</p>			