

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-135	22-248	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Chromatin modifier <i>developmental pluripotency associated factor 4 (DPPA4)</i> is a candidate gene for alcohol-induced developmental disorders. クロマチン修飾因子 <i>developmental pluripotency associated factor 4 (DPPA4)</i> はアルコールによる発達障害の原因候補遺伝子である		
執筆者		
Auvinen P, Vehviläinen J, Marjonen H, Modhukur V, Sokka J, Wallén E, Rämö K, Ahola L, Salumets A, Otonkoski T, Skottman H, Ollikainen M, Trokovic R, Kahila H, Kaminen-Ahola N.		
掲載誌		
BMC Med. 2022; 20(1):495. doi: 10.1186/s12916-022-02699-1.		
キーワード		PMID:
胎児性アルコールスペクトラム障害 FASD、エピジェネティクス、DPPA4		36581877
要旨		
<p>目的: 出生前アルコール曝露 (PAE) は胎児の発達に影響を与え、神経細胞障害や先天性欠損など、胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) の様々な症状を生じる。妊娠初期はエピジェネティック (Epg) なリプログラミング (初期化) が活発な時期で、発達期胎児のエピゲノム (epigenome) [DNA の塩基配列変化せず、DNA やヒストンへの化学修飾が規定する遺伝情報] は、環境効果に対して感受性が高い。PAE マウス出生仔やヒトおよびマウスの胚性幹細胞で、アルコール (Alc) による Epg な変化が観察されている。Alc による早期の Epg な変化は、胎児の正確な発達プログラミングを混乱させ、結果として発達障害の複雑な表現型をもたらすと考えられる。これらの観点から、本研究は FASD の病因について新生児の胎盤を試料として検討を加えた。</p> <p>方法: PAE 新生児の母親はヘルシンキ大学病院外来診療所の患者の Alc 消費を行っていた妊娠女性 80 名で、Alc 消費の時期は妊娠三半期に従って 3 群に分類した。また、母親の Alc 消費量は AUDIT に従って 3 群に分類した。早期 PAE 新生児群として妊娠 7 週目まで Alc 消費をしていた母親を選択した。対照新生児は同診療所の Alc 使用歴のない母親からの新生児 100 名を対象とした。出産直後の新生児から生検胎盤、臍帯血白血球 (WBC)、口腔上皮細胞 (BEC) を採取し、解析を行った。In vitro の実験にはヒト胚性幹細胞 (hESC)、および分化 hESC を使用した。胎盤の全ゲノム DNA メチル化 (DNAm) はマイクロアレイ法で、遺伝子発現は mRNA シークエンス法で解析した。遺伝子変化に関連する機能は Enrichment analysis で解析した。標的遺伝子の DNA メチル化の詳細は DNA メチル化解析システム (MassARRAY EpiTYPER) で解析した。</p> <p>結果: 胎盤の Alc 早期曝露で <i>DPPA4</i> や <i>FOXP2</i>、<i>TACR3</i> の、特に <i>DPPA4</i> の調節領域での DNAm の減少が認められた。PAE による胎盤 DNAm の低下は、同じ新生児の WBC と BEC でも同様に観察された。hESC の Alc (70 mM、48 時間) 曝露で、<i>DPPA4</i> とヘテロ二量体として機能する <i>DPPA2</i> の調節が変化した。hESC のエタノール曝露で <i>DPPA4</i> 調節領域はメチル化されていなかったが、胎盤での場合と同様に、分化した hESC の中胚葉細胞と外胚葉細胞で Alc による DNAm の減少が観察された。さらに、胎盤と hESC での Alc による共通遺伝子の変化は神経発達経路と密接に関連していて、出生前の環境における胎盤組織の重要性が示唆される。</p> <p>結論: 本研究は、ヒト胚性幹細胞と胚体外幹細胞に対する早期のエタノール曝露の効果から、Alc による発達障害の新たな原因候補遺伝子 (<i>DPPA4</i>、<i>FOXP2</i>、<i>TACR3</i>) を明らかにし、また、早期 PAE あるいは FASD の有望な (胎盤よりも利用が容易な) バイオマーカー (WBC、BEC) を提示した。不適切な Epg 環境による不正確な転写プログラミングの時期や効率が、FASD 表現型の障害多様性に関与していると考えられる。</p>		