

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-135	24-263	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Enforced activation of the CREB/KDM2B axis prevents alcohol-induced embryonic developmental delay. CREB/KDM2B 系の強制的活性化はアルコールによる胚の発育遅延を阻止する		
執筆者		
Liu H, Ren Q, Gong M, Zuo F, Li Q, Huo D, Yuan Y, Zhang Y, Kong Y, Liu X, Lu C, Wu X.		
掲載誌		
Cell Rep. 2024; 43(12):115075. doi: 10.1016/j.celrep.2024.115075.		
キーワード		PMID:
アルコール、胚発育、着床周辺期、CREB、KDM2B、エピジェネティクス		39661511
要旨		
<p>目的: 妊娠初期でのアルコール(Alc)消費は胚(胎仔)の発育に影響を与える。着床周辺期での胚の発育進行で多能性(pluripotency)胚細胞の naive 型(Np) [着床前胚盤胞期の発生初期の状態] から primed 型(Pp) [着床後の発生後期の状態] への変換と一致して、KDM2BLF(リジン脱メチル化酵素)が受精後のプロモーターにおける H3K27me3 蓄積に関連するポリコム抑制複合体(PRC)機能[エピジェネティック調節因子]の新規確立で機能している。しかし、Alc 曝露がこの時空間的なクロマチン構造の設定に与える影響は明確でない。本研究はこの点について検討した。</p> <p>方法: C57BL/6 マウスを使用した。交配後の胎生(E)3.5-5.5 日に Alc(25、50%)を経口投与し、E6.5 で胎仔を採取して解析を行った。胎仔組織は免疫組織(蛍光)化学法で解析した。In vitro の実験には培養マウス胚性幹細胞(mESC)と 293FT 細胞を使用した。mESC と 293FT 細胞の CREB 発現抑制は shRNA で行った。遺伝子変化は RNA-seq 解析で、CREB と遺伝子との会合は ChIP-qPCR 法で、H3K27me3 と DNA の相互作用は CUT&Tag 法で解析した。mESC の多能性は胚盤葉上層(EB、epiblast)の Np(NANOG、AP)と Pp(<i>Fgf5</i>、<i>Otx2</i>)マーカーの発現から評価した。</p> <p>結果: Alc 処置胎仔(胚)EB で Np からの移行遅延と発達遅延が見られた。着床でのエピジェネティックな遺伝子調節は、培養 mESC の培地を 2iL から SL と FA への変換することで多能性の変化を含め反映することができる。これらの多能性の変化は、mESC のアセトアルデヒド(AcAld)処置で抑制され、AcAld による発達遅延が示唆された。CUT&Tag 解析は Alc 曝露 E6.5 EB で H3K27me3 の DNA 蓄積の障害を示した。Alc 曝露胎仔 EB で KDM2BLF mRNA レベルが減少し、これと一致して SL-mESC の AcAld 処置で KDM2BLF 発現が減少した。このことは、Alc 曝露による着床後のプロモーターでの不十分な PRC 確立が、AcAld による KDM2BLF 発現と脱メチル化活性の障害に起因していることを示唆している。ChIP-qPCR 分析と mESC の CREB 発現抑制は、活性化 CREB(p-CREB)は KDM2BLF の発現を増加する転写調節を行っていることを示した。さらに、SL-mESC の AcAld 処置で p-CREB レベルが減少し、多能性遷移で活性化された CREB が KDM2BLF 発現を誘導し、これは AcAld で障害されることが示唆された。さらに、mESC の CREB 発現抑制で Np からの遷移抑制が見られた。CREB の活性化(構成的活性化型 CREB や PDE4 阻害薬ロリプラム投与)で、KDM2BLF に依存する Np から Pp への多能性移行が回復し(in vitro)、着床後胚の障害が改善された(in vivo)。</p> <p>結論: 本研究の結果は着床周辺期のマウス胚への Alc 曝露で胚の Np からの移行遅延や着床後の発達障害が生じることを示している。これらは不適切な KDM2BLF 発現や CREB の不活性化から生じる PRC マーク付加の障害に関連していることが示唆される。本研究は Alc によるエピジェネティックな再プログラミングにおける CREB/KDM2B 系の重要性を明らかにし、クロマチン構造の形成と発生の進行制御における CREB/KDM2B 系の極めて重要な役割を明らかにした。また、本研究の結果は、PDE4 阻害剤による CREB 活性の回復は妊娠初期での Alc 曝露の有害な効果を阻止する有効な戦略となることを提示するものである。</p>		