

マウス胎生期低葉酸投与がX染色体不活性化因子に及ぼす影響

メタデータ	言語: jpn 出版者: 日本DOHaD研究会 公開日: 2016-03-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 熊本, 隆之, 押尾, 茂, 牧口, 律子, 福角, 渚紗, 富永, あや, 神田, 大樹 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2968

マウス胎生期低葉酸投与がX染色体不活性化因子に及ぼす影響

熊本隆之、牧口律子、福角渚紗、富永あや、神田大樹、押尾茂

奥羽大学薬学部衛生化学研究室

【背景・目的】

X染色体不活性化は女性の二つあるX染色体の片方を胎生期に不活性化させる機構である。不活性化はXist遺伝子がエピジェネティカルな機構により単独でX連鎖遺伝子の発現を制御するが、X連鎖遺伝子は量的に多く、特に脳神経系や男性生殖発達、免疫機能発達に関連する遺伝子を多く有しており、胎生期環境の成長後影響に関連することが予見される。これまでに発表者らはディーゼル排ガスやビスフェノールA、ベンゾ[a]ピレンなどの化学物質の胎生期曝露がXistやTsixを変動させること、これらを介して脳神経発達に重要なX連鎖遺伝子群の発現を変動させることを見出している。今回、エピジェネティカルな機構を介して神経発達に関わる葉酸に着目、胎生期低葉酸投与を実施し、X染色体不活性化因子およびX連鎖性脳神経発達関連遺伝子の発現変動を中心に解析した。

【対象・方法】

妊娠2日齢のICR系妊娠マウスを葉酸含有量調製飼料の給餌下で出生時まで飼育、出生後は標準飼料に切り替え、その雌性出生仔を6、14、21、57日齢に解剖に供し大脳部を摘出、リアルタイムPCR法により遺伝子発現変動を検討した。調製飼料は標準精製飼料AIN-93Gを基本に葉酸含有量のみを0.5および1mg/kg dietに調製したものをそれぞれ給餌した。コントロール群および出生後の投与飼料はAIN-93Gとした。検討遺伝子はX染色体不活性化因子としてXistおよびTsix、X染色体連鎖性脳発達関連遺伝子としてFmr1、Gdi1、Nlgn3、Ophn1、Pak3とした。統計処理はDunnett法による多重検定を行った。

【結果】

体重および大脳重量に有意な差はなかったが、肛門生殖器間距離(AGD)が14日齢で有意に短縮、56日齢で有意に伸長していた。また、Xist遺伝子は6日齢(1mg/kg群)、14・56日齢(0.5mg/kg群)で有意に増加しており、同時に、Fmr1(6日齢1mg/kg群、14日齢0.5mg/kg群)、Gdi1(6日齢0.5、1mg/kg群、14・56日齢0.5mg/kg群)、Nlgn3(14日齢0.5mg/kg群)、Ophn1(6・14日齢0.5mg/kg群)、Pak3(6・14日齢0.5mg/kg群)で有意な増加を認めた。Ophn1は56日齢0.5mg/kg群でのみ有意な減少を認めた。一方、3週齢においてはXistの有意な減少とともにGdi1の有意な減少を認めた(いずれも0.5mg/kg群)。

【結論】

胎生期低葉酸投与は出生後のXist遺伝子を変動させること、これに関連して脳発達に重要なX連鎖遺伝子群を変動させることが見いだされた。これらの変動と脳神経機能の直接的な関連性は不明であるが、少なくともX連鎖性遺伝子を介した影響を及ぼしうることが示唆された。また、これらの変化の方向性は56日齢Ophn1の減少を除いてはすべてこれまでの報告と一致しており、X染色体不活性化因子の変動の方向性がX連鎖遺伝子の変動を決定づける可能性が示唆された。しかしながら21日齢でのみ逆の結果を示した原因は不明であり、今後、DNAメチル化解析を中心に詳細な検討を行う予定である。