HamaMed-Repository
浜松医科大学学術機関リポジトリ
浜松医科大学
Hamamatsu University School of Medicine

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: Japanese 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

DOHaD 研究 (ISSN 2187-2597)
2015 年 第 4 巻 第 1 号 94 頁

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、これに連関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。