

父加齢が子孫の行動や遺伝子発現に与える影響は精子DNA低メチル化の継承が原因である可能性がある

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2022-03-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 大隅, 典子, 吉崎, 嘉一, 木村, 龍一, 沖, 真弥, 吉川, 貴子, MAI, Lingling, 稲田, 仁 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003989

第 10 回日本 DOHaD 学会

<優秀演題賞候補 2>

父加齢が子孫の行動や遺伝子発現に与える影響は精子 DNA 低メチル化の継承が原因である可能性がある

1 東北大学大学院 医学系研究科 発生発達神経科学分野、2 愛知県医療療育総合センター 発達障害研究所 障害モデル研究部、3 京都大学大学院 医学研究科 創薬医学講座

大隅 典子

吉崎嘉一 2、木村龍一 3、沖 真弥 3、吉川貴子 1、Lingling MAI1、稲田 仁 1

背景/目的：父親の加齢は、低出生体重児や精神疾患、神経発達障害などの子供の健康リスクに悪影響を及ぼす可能性がある。本研究では、マウスを用いて父親の加齢が子孫の表現型に及ぼす影響に関わるエピジェネティックなメカニズムを解析した。

方法・結果：F0 若齢（3 ヶ月）および F0 加齢（12 ヶ月～）の C57BL/6J 雄マウスを若齢雌マウスと交配し、F1 マウスを作製した。生後 6 日目（P6）に母仔分離誘発超音波発声および体重を測定し、脳構造を組織学的に調べたところ、体重が減少し、音声コミュニケーションに障害があった。また、加齢雄マウスに由来する F1 の子孫では、P6 の脳において一次運動野の厚みが特に深層部で減少していた。若齢または加齢した父マウスに由来する胚の脳サンプルトランスクリプトーム解析を行ったところ、加齢父親に由来する胎仔の脳には、後期胎児遺伝子群や自閉症関連遺伝子群が濃縮されていることが明らかになった。興味深いことに、神経発生に重要な REST という転写抑制因子の結合モチーフを持つ遺伝子の発現が、加齢雄マウスに由来する胎仔の脳で有意に上昇し、これは加齢マウス精子の DNA メチローム解析で同定された低メチル化領域に共通するモチーフと一致した。さらに、精子 DNA の低メチル化が実際に仔マウスの行動異常を招くかどうかを確認するため、若齢雄マウスに脱メチル化剤を投与したところ、この雄マウスに由来する F1 マウスは音声コミュニケーションの異常を示した。

結論：以上の結果から、父親の加齢により、REST の結合部位付近で生じた精子の DNA の低メチル化が子孫の脳に早発の神経細胞形成を誘導するという分子機構が考えられ、このことは神経発達障害の多様な表現型を説明することができる。近年の低出生体重児の増加や、神経発達障害の増加の原因は、父親加齢の影響も大きいことが推察される。