

出生前母体ステロイド投与により次世代オス生殖細胞と次々世代メス仔脳におけるmicroRNA発現が変化する

メタデータ	言語: jpn 出版者: 日本DOHaD学会 公開日: 2022-03-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 濱田, 裕貴, 齋藤, 昌利, 八重樫, 伸生, Matthews, G Stephen メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004023

第 10 回日本 DOHaD 学会

<一般口演 4>

出生前母体ステロイド投与により次世代オス生殖細胞と次々世代メス仔脳における microRNA 発現が変化する

1. 東北大学 産婦人科 2. トロント大学医学部生理学教室

濱田 裕貴 1,2

齋藤 昌利 1、八重樫 伸生 1、Stephen G Matthews 2

【背景】出生前母体ステロイド投与は、早産が予想される症例に対して胎児の臓器成熟を促す目的で広く用いられている。一方で、児の脳神経発達学的な予後に影響することが示唆されている。モルモットを用いた先行研究において、出生前母体ステロイド投与が父系子孫三世代に渡りメス仔の神経行動学的異常と脳前頭前皮質(prefrontal cortex; PFC)での遺伝子発現変化を引き起こすことが明らかとなった。近年、オス生殖細胞に含まれる micro RNA (miRNA)が父系形質伝達に関与していることが多数報告されている。出生前母体ステロイド投与によって次世代オス生殖細胞 miRNA の発現変化が起こり、さらに次々世代メス仔 PFC の miRNA と遺伝子発現変化をきたす、という仮説を検証するため本研究を行った。

【方法】妊娠モルモット(F0)に、薬力学的に臨床で用いられるものと同価・同等量(1mg/kg)のベタメタゾン(Beta)又は生食(Ctrl)を3コース投与した。オス仔(F1)は無治療のメスと交配しメス仔(F2)を得た。成体 F1 オス精巣(Ctrl: n=7, Beta: n=6)と F2 メス仔脳 PFC(Ctrl: n=6, Beta: n=6)における miRNA の発現をマイクロアレイで解析した。RNA 発現解析は先行研究のデータを利用し、Cytoscape3.7.2.を用いて統合解析を行った。

【結果】Ctrl 群に比し Beta 群で有意な発現変化を示した miRNA は、成体 F1 オス精巣で 337 個、F2 メス仔 PFC で 44 個であった。両組織で共通する miRNA は 5 個あり、中でも神経細胞の成熟や生存に機能する microRNA である mir-124 が両組織で発現が有意に低下していた(成体 F1 オス精巣 Ctrl:Beta=1.48±0.14 : 0.89±0.21, p=0.0187、F2 メス仔 PFC(Ctrl:Beta=2.15±0.23 : 1.09±0.26, p=0.0109)。miRNA と RNA の統合発現解析を行った結果、mir-124 の標的遺伝子 11 個が F2 メス仔 PFC において発現上昇していた。

【考察】出生前母体ステロイド投与(F0)により成体 F1 オス精巣および F2 メス仔 PFC において miRNA 発現が変動した。一部の miRNA は両組織において共通して変動し、特に mir-124 が F2 メス仔 PFC における遺伝子発現制御に関与していることが示唆された。本研究は、胎児期に受けた曝露が生殖細胞を介して世代を越えて伝わる機序解明に新しい知見を与えると考えられる。