

様式3

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

平成 29 年 4 月 11 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 国立研究開発法人国立環境研究所
職 名 フェロー
研究代表者 野原恵子

下記のとおり平成28年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号:14020)

1. 共同研究課題名	環境化学物質の胎児期曝露による多世代・継世代影響の機序の探索			
2. 共同研究目的	環境化学物質である無機ヒ素の胎児期曝露によって、子(F1)や孫 (F2)で観察される発癌増加の機序について、エピジェネティクスを介した機序を探索する。			
3. 共同研究期間	平成28年 4月 1日 ~ 平成29年 3月31日			
4. 共同研究組織				
氏 名	所属部局等	職名等	役割分担	
(研究代表者) 野原恵子	環境リスク・健康研究センター	フェロー	環境化学物質の曝露実験、遺伝子発現解析、総括	
(分担研究者) 鈴木武博	環境リスク・健康研究センター	主任研究員	エピジェネティック解析、遺伝子発現解析	
5. 群馬大学生体調節研究所の共同研究担当教員	分野名	ゲノム科学リソース	氏 名	畑田出穂

※ 次の6, 7, 8の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8の項目全体では1頁に収めて下さい。

6. 共同研究計画

現在、地殻由来の無機ヒ素を含む井戸水を飲料水とするアジア大陸や南米の各地で慢性ヒ素中毒が発生し、その患者数は1億人にのぼるとも言われている。ヒ素を摂取してから20-30年後の癌の増加や、妊娠期曝露による子の発癌リスクの増加、さらにはヒ素摂取による糖尿病の増加などが疫学研究で報告されている。申請者らは、C3H マウスの妊娠中の母親(F0)に一過的に無機ヒ素を含む水を飲ませると、その子(F1)世代のオスのみならず、F2 のオスにおいても、成長後に肝癌が増加することをみだし、組み合わせ交配の結果からその原因はF1 オスにあることを明らかにした(Nohara et al., J Appl Tox. 36, 105, 2016)。その機序として精子や精巢のエピジェネティック変化の関与について検討しているが、本研究では畑田教授のグループとの共同研究によって、miRNA の関与について検討可能な実験系の確立を行う。

7. 共同研究の成果

今年度は、2015 年度に行った F1 精巢の miRNA 発現解析の結果を踏まえ、発現変化した miRNA-29a と遺伝子発現変化の対応を検討した。対照群および妊娠期ヒ素曝露群 F1 精巢の精細管画分から RNA を調製し、アジレントのマイクロアレイにより遺伝子発現の網羅的解析を行った。さらに、F1 精細管画分で対照群と比較して有意に 1.5 倍以上発現変化し、かつ 3' -UTR 側に miRNA-29a のターゲット配列を持つ遺伝子を探索した。miRNA ターゲット配列の探索には miRDB を用いた。

本研究により、F1 精巢において、miRNA-29a の発現変化に対応し、かつ 3' -UTR 側に miRNA-29a のターゲット配列を持つ遺伝子として、Adamts17、Zscan20、Phldb3、Dnmt3b、Brwd3 の 5 つの遺伝子がみつかった。Dnmt3b は、次世代影響とも関連が深いエピジェネティクスのメカニズムである DNA メチル化を担う。その他の遺伝子も、ヒストン修飾や DNA メチル化及び発がんとの関連が報告されている。最近、miRNA-29 ファミリーは精子の減数分裂に重要であることが報告され(Hilz et al., RNA Biol. 2017)、miRNA-29 ファミリーの発現変化は精子の機能に影響を与えることが考えられた。F1 精巢における miRNA-29a の発現変化、及び F1 精巢における Dnmt3b の発現変化が、F1 精子にどのように影響を与えるのか、今後さらなる検討が必要であるが、本研究では次世代影響への関連が示唆される miRNA の発現に対応する遺伝子を抽出することができた。

8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

(本研究所の担当教員の氏名の記載、又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等を記載して下さい。なお、論文の場合は、別刷りを1部提出してください。)

学会発表準備中