

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30年 4月27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 主任研究員
研究代表者 鈴木武博

下記のとおり平成29年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号:17021)

1. 共同研究課題名	生殖細胞に着目した環境化学物質の妊娠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妊娠期曝露によって、子(F1)や孫(F2)で観察される発癌増加の機序について、生殖細胞のエピジェネティック変化を介した機序を探索する。			
3. 共同研究期間	平成29年 4月 1日 ~ 平成30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) 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	
(分担研究者) 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	
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1億人以上と言われている。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巣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、本共同拠点研究提案では、F1精巣における遺伝子発現変化を解析し、その変化に対応する miRNA をはじめとしたエピジェネティック変化を明らかにする。

7. 共同研究の成果

対照群および妊娠期ヒ素曝露群 F1 それぞれ 4 匹の精巣から 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を網羅的に解析し、対照群と比較してヒ素曝露群で 1.5 倍以上有意に発現変化する遺伝子を抽出した。その結果、1.5 倍以上増加した遺伝子は 13 個、1.5 倍以上減少した遺伝子は 11 個だった。1.5 倍以上減少した遺伝子の 1 つとして Gametogenetin (Ggn) が見つかった。Ggn は、精巣特異的に発現する遺伝子であり、その発現減少は着床前の胚性致死や DNA 二本鎖切断修復の阻害をもたらすこと、Ggn に結合する Gametogenetin Binding Protein 2 (Ggnbp2) が精巣の形態や精子形成に必要であることなどが報告されており、雄性生殖細胞の機能に重要な役割を果たしていると考えられる。今回得られた F1 精巣における Ggn の発現減少は、妊娠期ヒ素曝露の影響が F2 まで続くメカニズムに関与する可能性が示唆された。

さらに我々は、精子にヒ素曝露の影響を F2 に伝えるエピジェネティック因子が含まれているという仮説をたて、高純度に抽出した精子 RNA を用いたエピジェネティック変化検出の検討を開始しており、その一環として、F1 精子における miRNA の網羅的発現解析をおこなっている。その結果と、本研究で得られた F1 精巣の遺伝子発現変化の結果から、ヒ素曝露群の精子で発現量が変化する miRNA の中に精巣で発現量が変化する遺伝子をターゲットとするものが見つかった。精子中の miRNA がどのように次世代に影響を及ぼすのか、今後、さらなる検討が必要である。

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のある論文、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。)

①本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文

②この共同研究に基づくとの記載のある論文

松下隼也, 岡村和幸, 鈴木武博, 宇田川理, 市原学, 野原恵子, C3H マウスの妊娠期ヒ素曝露による多世代影響に関与する miRNA の探索, 第 88 回日本衛生学会学術総会 (2018).

ポスター中で、畑田出穂先生、森田純代先生に謝辞を記載。