

## GS02-1 胎生期低亜鉛環境が引き起こすマウス肝臓遺伝子のエピジェネティクス変化

○栗田 尚佳<sup>1</sup>, 大迫 誠一郎<sup>1</sup>, 吉永 淳<sup>2</sup>, 遠山 千春<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東大院医, <sup>2</sup>東大院新領域

成人期の疾患発症に胎生期の環境要因が関与するとの学説「Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)」が国際的に注目されている。この DOHaD による次世代影響はエピジェネティックな変化により引き起こされると考えられている。一方、途上国において生後 6 ヶ月から 5 歳未満の死亡数の約 4.4%が亜鉛欠乏によると算定されている。また先行研究で低亜鉛食で育ったマウスの免疫機能低下が 3 世代続くということや、亜鉛再投与によるメタロチオネイン(MT)誘導能が上昇することが報告されている。そこで、胎生期低亜鉛環境下で育った仔マウスの肝臓の遺伝子のうち、MT 遺伝子のエピジェネティックな変化に焦点を当て、DNA メチル化とヒストン修飾の観点から検討した。妊娠 C57BL/6J マウスを 2 群に分け、妊娠 8 日目から分娩時まで低亜鉛食(Zn 5 ppm)または対照食(Zn 50 ppm)を自由摂取させた。分娩ならびに離乳以降、両群のマウスに通常食を与えた。35 日齢の雄仔マウスに Cd を 5 mg/kg の用量で単回経口投与し、6 時間後に肝臓を採取し解析を行った。胎生期低亜鉛食群の仔マウスは、対照食群に比べ Cd 投与による MT 2 遺伝子誘導レベルが有意に上昇した。また、MT 2 遺伝子プロモーター領域において、胎生期低亜鉛食群は対照食群に比べて DNA メチル化の上昇とヒストン H 3、H4 アセチル化レベルの上昇が認められた。以上より、胎生期低亜鉛環境の影響が仔へのエピジェネティックメモリーとして残り、成熟後の環境化学物質曝露に対する遺伝子誘導能を変化させる可能性が示された。