

6. 成熟ニューロンにおける複製依存性ヒストンの発現解析

魚崎 祐一, 伊藤 謙治, 野口 東美
荒川 浩一, 滝沢 琢己

(群馬大院・医・小児科学)

クロマチンの基本単位であるヌクレオソームは4種のコアヒストン H2A, H2B, H3, 及び H4 に DNA が巻き付いて構成されている。ヒストン H4 を除くそれぞれのコアヒストンには僅かな数のアミノ酸残基が異なるバリエーションが存在する。近年, ヒストンの翻訳後修飾に加え, ヒストン自身の異なるバリエーションへの交換も転写や DNA 修復などのクロマチン制御, 更には細胞分化に関与する重要な機構であることが報告されている。一方, ニューロンでは神経活動依存的に種々の遺伝子が発現誘導され, 記憶などの脳の高次機能に重要な役割を果たしている。我々は, マウス海馬ニューロンにおいて神経活動依存的に発現誘導される遺伝子を網羅的に解析し, これまで DNA 複製時のみ発現すると考えられているヒストン H3.2 をコードする遺伝子 *Hist1h3f* のニューロンにおける発現上昇を見出した。ニューロンは周産期前後までに誕生後, 一生の間分裂しない特殊な細胞であり, この分裂しないニューロンにおいて複製依存性ヒストンの転写が増強することを指摘した先行研究はない。そこで, 本研究では成熟ニューロンにおいて, 神経活動依存的ヒストン遺伝子発現が転写制御並びにヒストン代謝に及ぼす影響を検討することを目的としている。胎生 17 日マウス由来海馬ニューロンを 10 日間培養し, ビキュキュリンによりグルタミン酸受容体を刺激した後に *Hist1h3f* mRNA の発現上昇を定量的 PCR にて確認した。更に細胞核から低濃度の塩化ナトリウム溶液で溶出される蛋白質分画に神経活動依存性にヒストン H3 の増加を認めた。すなわちクロマチンに緩く結合あるいは遊離した H3 が増加していると考えられた。この増加は蛋白質合成阻害剤により消失することから新規蛋白質合成に依存した現象であることが示唆された。現在, 新規合成蛋白質代謝標識により H3 の発現増加を確認している。

7. 幼弱期ストレスにより生じるグルタミン酸受容体発現量の変化

戸谷秀太郎, 高鶴 裕介, 天野 出月
鯉淵 典之 (群馬大院・医・応用生理学)

母子乖離 (Maternal-deprivation; MD) マウスは慢性ストレス障害の研究において有用なモデルの一つである。MD マウスを用いた研究ではこれまでに, ストレス関連ホルモンの分泌異常や情動に関連する領域 (海馬, 扁桃体, 前頭前野など) における神経形態異常が報告されている。また, 発表者らのこれまでの研究により, 情動

とは直接関係のない体性感覚野領域においてもシナプスの不安定化が起っており, 知覚過敏症がみられることがわかっている (Takatsuru et al., 2009)。しかしながら, これらの背景にある分子メカニズムについては不明点が多い。そこで, 発表者らは, 分子生物学的手法を中心に, MD マウスで見られたシナプス不安定化の原因について研究を続けている。MD マウスは生後 2 日目から 14 日目まで, 1 日 3 時間, 仔マウスを母親から離すことで作成し, 生後 6–10 週令で実験を行った。In vivo microdialysis 法を用いた研究で, MD マウスの体性感覚野では興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の過剰放出が起こっていることがわかった。また, MD マウスに対してシナプス可塑性変化を誘発するような急性ストレス刺激を加えた場合, グルタミン酸受容体の各サブユニットの発現量が対象群マウスと異なることが, ウェスタンブロット法を用いたタンパク定量でわかった。以上の結果により, MD マウスでは, 慢性ストレスによってグルタミン酸系神経回路に分子レベルで異常が生じていることがわかった。今後, グルタミン酸サブユニット特異的な治療薬を開発することによって, 慢性ストレスにともなう精神疾患の治療法が開拓できる可能性が示唆された。

8. Health Effects of Aruk Rice in Diabetic Model Mice

Dian Kartika Sari,^{1,2} Novian Febiyanto,^{1,2}
Irma Melyani Puspitasari,¹ Ardini S.
Raksanagara,² Dewi M.D. Herawati,²
Deni K. Sunjaya,² Chiho Yamazaki,¹
Satomi Kameo¹ and Hiroshi Koyama¹

(1 Department of Public Health, Gunma University Graduate School of Medicine)

(2 Universitas Padjadjaran, Faculty of Medicine, Indonesia)

【Introduction】 Type 2 diabetes is becoming a major health concern nowadays. It is imperative to evaluate certain food effects on glycemic response in order to search alternative diet for diabetes. “Aruk rice” is a traditional food in Indonesia made from cassava and usually consumed as rice substitute. The starch of “aruk rice” can be expected to control diabetes. Here we investigated health effects of “aruk rice” on type 2 diabetes. **【Methods】** KKAY male mice (6 weeks old) were fed with high fat diet (HFD; 35% fat) in order to make them diabetic. After 2 weeks, the mice were divided into two groups (n=10). The 1st group was continually fed HFD with cornstarch as carbohydrate source (control group), whereas the 2nd group was fed HFD with “aruk rice” as