

<特集「エピジェネティクスと疾患」>

神経疾患のエピジェネティクス

伊東 恭子, 伏木 信次

京都府立医科大学大学院医学研究科分子病態病理学*

Epigenetic Dysregulation in Neurodevelopmental and Neurodegenerative Diseases

Kyoko Itoh and Shinji Fushiki

*Department of Pathology and Applied Neurobiology,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

神経疾患の発生病理や病態にエピジェネティック機構の関与が示唆されるようになりつつある。本稿では、代表的神経発達障害や神経変性疾患においてエピジェネティック制御異常に関してどのようなデータがこれまでに集積しつつあるかを概説する。それに加えて、母体を介したビスフェノールA曝露のマウス胎仔脳形成過程への影響を解析する過程で私たちが見出したDNAメチル化の変動について紹介する。神経疾患の発生病理、病態におけるエピジェネティック制御に関する知見の更なる蓄積が神経疾患自体の新規予防法や治療法の開発へと展開することを期待したい。

キーワード：神経発達障害, 神経変性疾患, ビスフェノール A, エピジェネティクス, DNAメチル化.

Abstract

Epigenetic mechanisms are essential for biological functions requiring stable molecular changes such as the establishment of cell identity and tissue morphogenesis. In addition, they constitute dynamic intracellular processes for translating environmental stimuli into modifications in gene expression. Over the past decade it has been clear that such aspects of epigenetic mechanisms play a crucial role in complex brain functions. Evidence from patients with neurological diseases indicated that epigenetic mechanisms need to be tightly controlled for proper brain functions. However, they are dynamic and potentially reversible. This review outlines some of the neurodevelopmental as well as neurodegenerative diseases known to be associated with epigenetic dysregulation and also shows our experimental data that prenatal exposure to environmental chemicals induced changes in DNA methylation profiles in developing mouse brain.

Key Words: Neurodevelopmental disease, Neurodegenerative disease, Bisphenol A, Epigenetics, DNA methylation.

はじめに

ヒト脳の発生は、ほとんどが胎児期に進行するが、細胞に注目すると、神経管壁を構成するマトリックス細胞（幹細胞）から時間経過とともに神経細胞やグリア細胞が分化し、必要な構造や神経回路が作り上げられる過程とみなすことができる。言い換えれば、細胞分化、細胞移動、さらに細胞間の相互認識に基づく神経回路形成が脳の形態形成の基本要素と言える。遺伝性脳形成障害家系の分子遺伝学的解析やマウスである特定の遺伝子機能をノックアウトすると脳形成障害が起こることなどから、脳の形態形成に重要な遺伝子が順次見出され、今日では実に夥しい数の遺伝子が脳の形態形成に関わり、それらの遺伝子発現が時間的空間的に精緻な調節制御を受けていることがわかってきた。

翻って遺伝子発現のメカニズムを考えると、そこには今日、エピジェネティクスという言葉で表現される制御の仕組みが要をなしていることがわかる。エピジェネティックな機構とは、1942年に選択的遺伝子発現を説明する概念としてC.H.Waddingtonによって考案された言葉である¹⁾が、今日では、親細胞から娘細胞へ、あるいは親から子へと受け継がれる遺伝子発現を変化させる仕組みのうち、DNA塩基配列の変化に依存しないものと定義される。その本態は、DNAメチル化、ヒストン修飾（アセチル化、メチル化、リン酸化）とクロマチンリモデリングであり、とりわけDNAメチル化とヒストン修飾は遺伝子発現のオン/オフを調節するメカニズムとして、詳細な解析が進められている。ちなみに、個体発生過程においては細胞・組織に特有のメチル化パターンが形成され、細胞分化に関与する遺伝子の発現が巧妙に調節されている。

本稿では、ヒトの神経疾患においてエピジェネティックな機構がその発症や病態にどのように関わっているか、最近のデータをレビューするとともに、私たちが取り組んでいる環境化学物質の脳形成への影響に関する実験的研究において見出したエピジェネティックな変化を紹介する。

神経変性疾患における エピジェネティック変化

アルツハイマー病は、認知症をきたす代表的疾患であり、神経病理学的にはアミロイド斑の形成と神経原線維変化によって特徴づけられる。最近、ヒストンアセチル化とDNAメチル化がその病因との関連で注目されている。アミロイド斑はアミロイド前駆蛋白（amyloid precursor protein; APP）が β -secretaseや γ -secretaseにより分解されることによって産生されるが、 γ -secretase分解により生じるAPP C端側ペプチドはhistone acetyltransferase Tip60や核アダプター蛋白 Fe65と複合体を形成し転写を活性化した²⁾。家族性アルツハイマー病で見られるpresenilin 1 (*PS1*)の変異を導入した神経細胞培養系においてはCREB-binding protein (CBP)のプロテアソームによる分解が抑制され、CREB下流の遺伝子発現が亢進した³⁾。アルツハイマー病モデルマウスにおいて長寿遺伝子として知られる*SIRT1*をレンチウイルスを用いて海馬神経細胞に導入すると、神経細胞変性がかかなりな程度抑制され、p53やPGC-1aが脱アセチル化された⁴⁾。他方、ヒストンアセチル化に関しては、培養神経細胞培養系にAPPの細胞外ドメインに対する抗体を加えるとH3やH4の脱アセチル化とCBPの低下をもたらすこと⁵⁾やHDAC (histone deacetylase) 阻害剤を前脳の神経変性をきたすモデルマウスの脳室内に注入すると樹状突起の発芽やシナプス数の増加が起こり、学習記憶障害の改善がみられた⁶⁾。これらのデータはヒストンアセチル化がアルツハイマー病の病態に関与することを強く示唆するが、ヒストンアセチル化の亢進あるいは低下の影響は脳の領域や細胞種、標的遺伝子によっても異なる可能性がある。

一方DNAメチル化に関しては、アルツハイマー病では低メチル化しているとの報告がほとんどである。培養系において、*PS1*プロモーター領域の低メチル化がpresenilin産生を高め、 β アミロイド産生を増強した。しかも興味深いことにメチル基供与体であるS-

adenosylmethionine を添加すると DNA メチル化を引き起こし PS1 発現を低下させ、その結果として β アミロイド産生が減少した⁷⁸⁾。乳児期に鉛を投与されたサルは老年期になるとアルツハイマー病に特徴的な病変を呈するようになるが、そのとき大脳皮質における DNA methyltransferase 1 の酵素活性低下と APP mRNA 発現亢進がみとめられた⁹⁾。アルツハイマー病患者 24 例と年齢を合わせた正常対照群 10 例の死後脳(前頭前野)を対象としたアルツハイマー病関連遺伝子の DNA メチル化解析の結果、アルツハイマー病脳では正常脳との隔たり (epigenetic distance, と表現されている) が大きく、その隔たりは加齢とともに増大すること、またアミロイドの生成に関与する遺伝子 (*PS1*, *APOE*) やメチル化に関わる遺伝子 (*DNMT1*, *MTHFR* など) では個体差が大きいことがわかった¹⁰⁾。

これらの結果を踏まえると、アルツハイマー病患者のほとんどを占める孤発例の発症には、遺伝的素因に加えて、環境要因の影響を反映したエピジェネティックな変化が関与する可能性が想定される。

神経発達障害における エピジェネティックな変化

エピジェネティックな調節異常の関与が明らかになってきた神経発達障害としては Rett 症候群、Rubinstein-Taybi 症候群、脆弱 X 症候群 Fragile X syndrome (FXS) を挙げることができる。

Rett 症候群は小頭症と知的発達の遅れ、常同行動を特徴とする小児期の神経疾患である。1999 年にメチル化 CpG 結合タンパク質 (methyl-CpG-Binding Protein 2; MeCP2) 遺伝子の変異が責任遺伝子として同定された¹¹⁾。MeCP2 は転写抑制に関わるメチル基結合蛋白ファミリーの一つであり、転写抑制と転写活性化の両機能をもつ¹²⁾。脳特異的に *MeCP2* をノックアウトしたマウスでは、脳は小さくなり、認知機能の低下やシナプス可塑性の減少¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾ がおこり、これらの変化は MeCP2 の過剰発現によりレスキューできることから、MeCP2 の下流には認

知機能をはじめとする脳機能に関わる重要な遺伝子があることが示唆され、その一つとして *Bdnf* が挙げられている¹⁶⁾。さらに MeCP2 欠損はヒストンアセチル化やメチル化にも影響する。すなわち、MeCP2 は HDAC1 と複合体を形成し、H3, H4 での高アセチル化と H3K9 の低メチル化、H3K4 の高メチル化をもたらす。つまり遺伝子の転写に対して抑制性と促進性という相反した方向の変化が生じることになる¹⁷⁾。

脆弱 X 症候群 (Fragile X syndrome; FXS) は知的発達障害の原因として欧米では最も多い遺伝性疾患であり、学習障害と自閉的行動により特徴づけられる。分子遺伝学的研究から *FMR* (*fragile X mental retardation gene*) 1 ならびに *FMR2* の 5' 端における 3 塩基 CGG あるいは CCG の異常な伸長が見出され¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾、トリプレットリピート病の一つに位置付けられる。病態は、3 塩基伸長が *FMR* 遺伝子プロモーターの DNA 高メチル化をもたらす、その結果 *FMR* 遺伝子のサイレンシングが起こることによって生じると考えられている。FXS 患者から樹立したリンパ芽球に脱メチル化作用をもつ 5-aza-2-deoxycytidine (5-aza) を添加すると *FMR1* プロモーターの低メチル化が惹起され蛋白発現が定常レベルに戻った²¹⁾。HDAC 阻害剤と 5-aza を組み合わせると *FMR1* 発現は定常レベル以上となった²²⁾ ことから、ヒストン脱アセチル化と DNA 高メチル化が FXS の病態の基礎をなすことが示唆される。他方 5-aza の添加はヒストンメチル化に影響を及ぼすことも報告されている。すなわち、H3K9 のメチル化減少と H3K4 メチル化の増加がもたらされる²³⁾。

環境化学物質による脳形成障害と エピジェネティック制御異常

ポリカーボネイト樹脂やエポキシ樹脂といった私たちの日常生活に不可欠なプラスチックの材料として今日大量に生産・使用されている化学物質としてビスフェノール A (以下、BPA, 図 1) がある。元来 BPA はエストロゲン・アゴニストとして合成された化学物質である。ポリカーボネイト樹脂は CD や哺乳瓶に使われ、ま

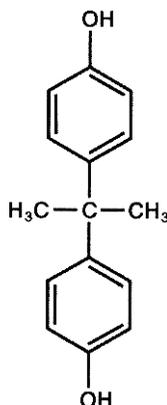


図1 ビスフェノール A の構造

た他の樹脂と混合してパソコンや複写機の筐体などにも利用されている。エポキシ樹脂は飲料缶や食品缶の内装防食材あるいは歯科充填剤として広く用いられている。したがって BPA は上記の製造工程や最終製品から環境中に溶出するため河川等の自然環境中で検出される。ヒトは主として経口的に BPA を摂取すると考えられるが、その血清や尿、さらには羊水、臍帯血、胎盤組織、母乳中から BPA は検出され、ヒトは BPA に日常的に曝露されている²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾。とりわけ在胎 15 週から 18 週齢では羊水中 BPA 濃度は母体血清中の約 5 倍高い濃度を示すと報告され、ヒトは胎児期から BPA に曝露されている。

胎生期から生後早期にかけては血液脳関門が未熟であるため BPA は容易に脳内に侵入し何らかの影響を及ぼす可能性がある。そこで私たちは妊娠期から出生早期（授乳期）にかけての母マウスに BPA を経口的に摂取させあるいは皮下注射にて投与し、胎仔あるいは出生後の仔の脳神経系への影響を解析している。

大脳新皮質形成への BPA の影響を明らかにするために、妊娠マウスに胎齢 0 日から BPA を 20 μ g/kg 体重/day 皮下注射した BPA 曝露群（以下、曝露群）と溶媒として用いたゴマ油のみを同量注射した非投与対照群（以下、対照群）を設定し実験を行った。

マトリックス細胞から分化した神経細胞は脳室近傍から脳表に向かって放射状に移動し、移動を終えた神経細胞は皮質板に配置される。核

酸アナログである bromodeoxyuridine (BrdU) 標識ののち 2 ないし 3 日後に犠死せしめ、BrdU 免疫組織化学を施し皮質壁における標識細胞分布を解析したところ、曝露群では胎齢 12.5~14.5 日に生まれた神経細胞は対照群に比しより早く皮質板に到達した。一方、胎齢後期になるとこのような影響を認めなくなった。一連の実験から、BPA は皮質形成早期の神経細胞の分化ならびに移動に影響を及ぼすことがわかった²⁷⁾。

さらに定量 RT-PCR 法により脳発生期に重要な幾つかの遺伝子発現を調べたところ、胎齢 12.5~14.5 日において、神経細胞への分化に関与する basic helix-loop-helix に属する転写因子群の中で活性型遺伝子が BPA 曝露により発現亢進し、抑制型遺伝子は発現抑制されていた²⁷⁾。また、甲状腺ホルモンの下流に位置する細胞接着分子 L1CAM と甲状腺ホルモン受容体 α の遺伝子発現が BPA 曝露によって変動した²⁷⁾。これは BPA が甲状腺ホルモンのかく乱を介して²⁸⁾ 脳形成過程に影響を及ぼす可能性を示唆する。

それでは胎生期 BPA 曝露によって神経細胞の分化・移動に変化をきたしたマウスの大脳新皮質は生後にどのような発達をとげるか。それを明らかにするために、胎齢 14.5 日に BrdU 標識したのち、生後 12 週齢まで大脳新皮質における BrdU 標識神経細胞の分布を追跡したところ、生後 3 週齢までは神経細胞の配置異常が見られた。すなわち、胎齢 14.5 日に誕生した神経細胞は対照群で新皮質 IV 層にほぼ集積するのに対して、曝露群では IV 層にとどまらず、V 層や VI 層にも拡がっていた²⁹⁾。このような神経細胞配置異常は生後 12 週齢になると消失した。しかしながら大脳新皮質と視床の神経線維連絡を蛍光色素 DiI によって解析したところ、生後 3 週齢、12 週齢のいずれの時点においても皮質・視床間の投射に異常を見出した。すなわち、胎生期 BPA 曝露の影響として神経回路形成に異常をきたし、その影響は成熟後も残存することが判明した²⁹⁾。

ところで Ho ら³⁰⁾ は、低用量 BPA を新生仔ラット雄に生後数日間投与したのち、生後 90 日から 16 週間にわたって estradiol と testosterone

を詰めたカプセルを移植する実験を行ったところ、前立腺において phosphodiesterase type 4 variant 4 (*PDE4D4*) 遺伝子のメチル化減少を含む DNA メチル化の変化をきたし、上皮内腫瘍発生が有意に増加したと報告した。また Dolinoy ら³¹⁾ は、Agouti マウスを対象として、胎仔期に BPA 曝露を行うと *Agouti* 遺伝子上流の IAP レトロトランスポゾンにおけるメチル化が減少し体毛色が黄色になったと報告した。これらの実験結果は BPA が DNA メチル化に影響を与えることを示唆している。

そこで私たちの実験系において BPA が果たして脳内 DNA メチル化の変動を惹起するのかわかると、ゲノムワイドでメチル化パターンを解析する手法である、Hayashizaki ら³²⁾ により開発された Restriction Landmark Genomic Scanning (RLGS) を用いて調べた。

ここで DNA メチル化について補足する。DNA メチル化の標的はグアニン (Guanine: G) の隣に位置するシトシン (Cytosine: C) の 5 位の炭素原子である (CpG dinucleotide)。哺乳類ゲノム配列中の CpG 出現頻度は、ゲノム領域全体を俯瞰すると確率論的期待値の 1/4~1/5 である一方で、密に存在する領域が島状に散在していることが知られ、CpG island (CGI) と呼ばれる。CGI は通常、多くの遺伝子 (とりわけハウスキーピング遺伝子) の転写調節領域内や近傍の第 1 エキソン内に位置する。この CGI において C がメチル化されるとクロマチンが閉じた構造となり、配列特異的な転写因子の結合が阻害される。また MeCP がメチル化 DNA に結合し HDAC 複合体を動員することでクロマチン構造のリモデリングを引き起こし、転写されないクロマチンを生じる。他方、DNA メチル化が減少してクロマチン構造が弛緩すると転写因子の結合が起こり遺伝子発現はオンとなる。

RLGS法の原理の基本は CpG メチル化感受性制限酵素 *Not I* の利用にある。*Not I* によってゲノム DNA を消化し、切断端を RI 標識する。その際、認識配列中の C がメチル化を受けていない場合にのみ *Not I* により切断され、その末端が標識される。次に別の制限酵素で消化したの

ち 1 次元目の電気泳動を施行する。泳動後、さらに別の制限酵素によるゲル内 DNA 消化を行ったうえで 2 次元目の電気泳動を行う。最後はオートラジオグラフィによって、脱メチル化 *Not I* 部位を末端に有する DNA 断片のみをスポットとして可視化する (図 2)。 *Not I* 認識切断配列の出現頻度はゲノム配列全体で見れば非常に低い。CGI には高頻度に出現することから、本法は CGI のメチル化を効率的に検出し得る手法として認められている³³⁾。

BPA 曝露群と対照群のそれぞれ異なる胎齢 (12.5 日, 14.5 日) のマウス前脳からゲノム DNA を抽出し RLGS 法に供し、対応するスポットの濃度を比較し、BPA 曝露群と対照群との間で変化のあるものを抽出した (図 2)。すなわち、BPA 曝露群で対照群よりもスポット濃度が濃くなった場合には、BPA 曝露によってメチル化が減少したと判断でき、逆に濃度が薄くなった場合には BPA 曝露によってメチル化が増加したと解釈できる。

その結果、総計 2500 スポットのうち BPA 曝露群と対照群間で変動したスポットは 48 個 (1.9%) で、うち 22 個 (0.9%) と 18 個 (0.7%) が各胎齢のみにおいて BPA 曝露による影響としての変動を示した。48 個の中 8 個 (0.3%) は両日ともで変動した。BPA 曝露により変動したスポットの中で 30 個は本来発生段階特異的に変動するスポットであった。発生段階特異的な変動を示したスポットの総計は 45 個であったので、BPA 曝露は発生段階特異的な遺伝子を高率に標的とする可能性が示された。スポットからクローニングを行ったところ 13 個について塩基配列の同定に成功し、そのうち 12 個の *Not I* 切断端は機能的遺伝子の転写単位 5' 端に隣接した CGI の中に位置した。さらにメチル化変動を示した遺伝子が実際に遺伝子発現レベルにおいても変動しているかどうかを二つの遺伝子 (*Vps52*, *LOC72325*) に関して定量的 RT-PCR 法によって調べたところ、BPA 曝露によって両遺伝子ともにその発現が亢進していた。この二つの遺伝子のスポット上での変化は濃度の増加、すなわち DNA メチル化の減少であり、遺伝

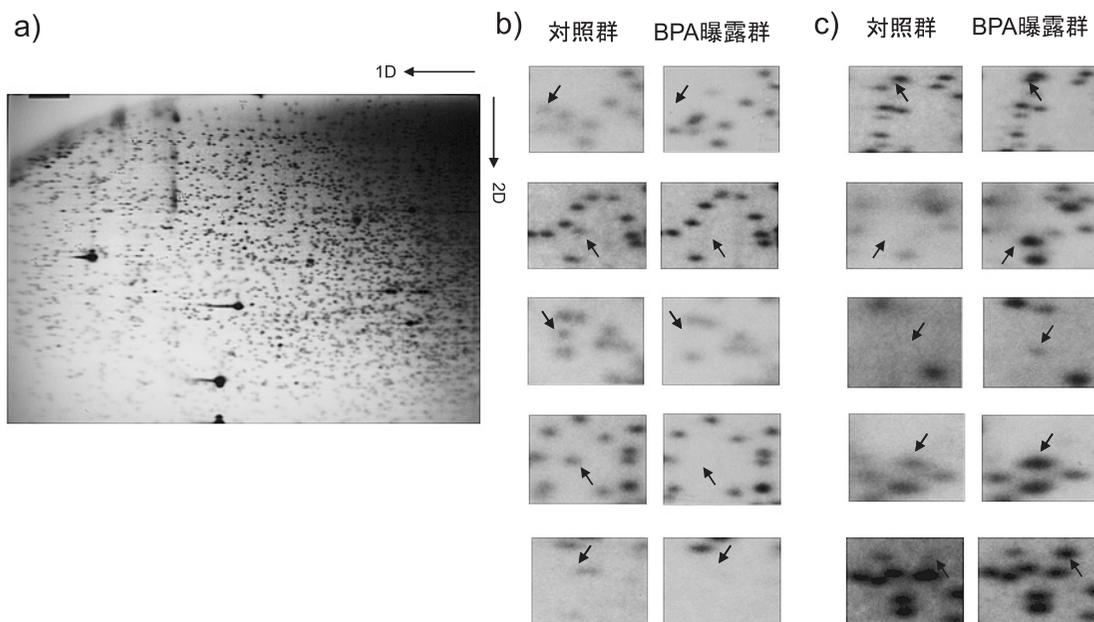


図2 RLGS法で得られたスポットの変化(胎齢12.5日). 文献34より改変.

a) 2次元展開されたスポット(黒い点)の全体像(非曝露対照群), 矢印は1次元目(1D)と2次元目(2D)を表す.

b) 5個の対応するスポットに関して, BPA曝露群(右列)で見られるスポット(矢印)が対照群(左列)のスポット(矢印)よりも濃度が減少している.

c) 5個の対応するスポットに関して, BPA曝露群(右列)で見られるスポット(矢印)が対照群(左列)のスポット(矢印)よりも濃度が増加している.

子発現の亢進と対応していた.

このような解析によって妊娠中の母体へのBPA曝露がマウス胎仔前脳のエピゲノムに多様な変化を与えること, すなわち複数の遺伝子のプロモーターに関連したCGIでのメチル化の増加ならびに減少をもたらすことを初めて明らかにした³⁴⁾.

終 り に

BPA以外の化学物質としてエピゲノムへの影響が報告されているものとしては, 合成女性ホルモンDES (Diethylstilbestrol)³⁵⁾, メトキシクロル, ピンクロゾリンを挙げることができる. とりわけ後2者は注目すべきで, 農薬メトキシクロルあるいは防カビ剤ピンクロゾリンを生殖細胞の性分化の臨界期である妊娠8~15日の間に投与されたラットから生まれた雄では, その

世代のみならず, 正常雌ラットと交配して得た第4世代まで, それらの世代ではもはや当該化学物質曝露を受けていないにもかかわらず, 世代を超えて精子形成能低下と不妊がみられた. しかも精子における遺伝子のメチル化パターンが第2, 第3世代においても同様であったと報告されている³⁶⁾. つまりこのデータは, 性分化の時期に投与された化学物質の影響によって変化した雄の生殖細胞系列におけるDNAメチル化パターンが継代的に伝えられることを示すものであり, 胎児期の化学物質曝露の影響の深刻さを考えさせる. 成人の病気は胎児期に原因があるとする仮説“Fetal Basis for Adult Disease”の観点³⁷⁾からも注目される報告である.

エピジェネティックな機構は細胞や組織の分化のように安定した生物学的現象に関与する必須の仕組みとして広く認識されているが, 最近

の研究によって環境因子に由来する刺激を遺伝子発現に翻訳する極めて動的なプロセスとしても機能していることが次第に明らかになってきた。神経疾患の発生病理や病態をエピジェネティックな視点から理解しようとする知見も蓄積されつつあり、エピジェネティックな観点に基く治療の可能性をうかがわせるものである。精緻で、しかも動的なメカニズムを基礎として作り上げられる脳は、発生期から生後の発達期、機能的成熟期、さらに加齢に伴う機能低下期に至るまで、環境との多様な関わりの中でエピジェネティックな変化を受けるにちがいない。自閉症、アスペルガー症候群、AD/HDなどの神経発達障害と化学物質曝露との関連もエ

ピジェネティックな影響への視点から論議されている。エピジェネティクスの視点からの研究が一層進展することによって、神経疾患の理解、ひいては予防や治療への新たな展望が生み出されることを期待したい。

謝 辞

本稿において取り上げた私たちの研究は、京都府立医科大学大学院医学研究科分子病態病理学 矢追 毅助教、中村恵子院生(当時)、丹藤 創院生(当時)、荻 寛志院生のたゆまざる実験の成果であることを記し、ここに謝意を表す。また日本学術振興会科学研究費補助金基盤研究(B)ならびに厚生労働科学研究費補助金の助成に深謝する。

文 献

- 1) Waddington CH. Canalization of development and the inheritance of acquired characters. *Nature* 1942; 150: 563-565.
- 2) Cao X, Südhof TC. A transcriptionally active complex of APP with Fe65 and histone acetyltransferase Tip60. *Science* 2001; 293: 115-120.
- 3) Marambaud P, Wen PH, Dutt A, Shioi J, Takashima A, Siman R, Robakis NK. A CBP binding transcriptional repressor produced by the PS1/e-cleavage of N-cadherin is inhibited by PS1 FAD mutations. *Cell* 2003; 114: 635-645.
- 4) Kim D, Nguyen MD, Dobbin MM, Fischer A, Sananbenesi F, Rodgers JT, Delalle I, Baur JA, Sui G, Armour SM, Puigserver P, Sinclair DA, Tsai L-H. SIRT1 deacetylase protects against neurodegeneration in models for Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *EMBO J* 2007; 26: 3169-3179.
- 5) Rouaux C, Jokic N, Mbebi C, Boutillier S, Loeffler J-P, Boutillier A-L. Critical loss of CBP/p300 histone acetylase activity by caspase-6 during neurodegeneration. *EMBO J* 2003; 22: 6537-6549.
- 6) Fischer A, Sananbenesi F, Wang X, Dobbin M, Tsai L-H. Recovery of learning and memory is associated with chromatin remodeling. *Nature* 2007; 447: 178-182.
- 7) Scarpa S, Fuso A, D'Anselmi F, Cavallaro RA. Presenilin 1 gene silencing by S-adenosylmethionine: a treatment for Alzheimer disease? *FEBS Lett* 2003; 541: 145-148.
- 8) Scarpa S, Cavallaro RA, D'Anselmi F, Fuso A. Gene silencing through methylation: An epigenetic intervention on Alzheimer disease. *J Alzheimer's Dis* 2006; 9: 407-414.
- 9) Wu J, Basha MR, Brock B, Cox DP, Cardozo-Pelaez F, McPherson CA, Harry J, Rice DC, Maloney B, Chen D, Lahiri DK, Zawia NH. Alzheimer's disease (AD)-like pathology in aged monkeys after infantile exposure to environmental metal lead (Pb): Evidence for a developmental origin and environmental link for AD. *J Neurosci* 2008; 28: 3-9.
- 10) Wang S-C, Oelze B, Schumacher A. Age-specific drift in late-onset Alzheimer's disease. *PLoS ONE* 2008; 3: 1-11.
- 11) Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 1999; 23: 185-188.
- 12) Chahrouh M, Jung SY, Shaw C, Zhou X, Wong STC, Qin J, Zoghbi HY. MeCP2, a key contributor to neurological disease, activates and represses transcription. *Science* 2008; 320: 1224-1229.
- 13) Chen WG, Chang Q, Lin Y, Meissner A, West AE, Griffith EC, Jaenisch R, Greenberg ME. Derepression of BDNF transcription involves calcium-dependent phosphorylation of MeCP2. *Science* 2003; 302: 885-889.
- 14) Guy J, Hendrich B, Holmes M, Martin JE, Bird A.

- A mouse *Mecp2*-null mutation causes neurological symptoms that mimic Rett syndrome. *Nat Genet* 2001; 27: 322-326.
- 15) Collins AL, Levenson JM, Vilaythong AP, Richman R, Armstrong DL, Noebels JL, Sweatt JD, Zoghbi HY. Mild overexpression of MeCP2 causes a progressive neurological disorder in mice. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 2679-2689.
 - 16) Martinowich K, Hattori D, Wu H, Fouse S, He F, Hu Y, Fan G, Sun YE. DNA methylation-related chromatin remodeling in activity-dependent *Bdnf* gene regulation. *Science* 2003; 302: 890-893.
 - 17) Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell* 2007; 128: 693-705.
 - 18) Ashley CT, Sutcliffe JS, Kunst CB, Leiner HA, Eichler EE, Nelson DL, Warren ST. Human and murine *FMR-1*: alternative splicing and translational initiation downstream of the CGG-repeat. *Nat Genet* 1993; 4: 244-251.
 - 19) Geçz J, Gedeon AK, Sutherland GR, Mulley JC. Identification of the gene *FMR2*, associated with *FRAXE* mental retardation. *Nat Genet* 1996; 13: 105-108.
 - 20) Gu Y, Shen Y, Gibbs RA, Nelson DL. Identification of *FMR2*, a novel gene associated with the *FRAXE* CGG repeat and CpG island. *Nat Genet* 1996; 13: 109-113.
 - 21) Chiurazzi P, Pomponi MG, Willemsen R, Oostra BA, Neri G. In vitro reactivation of the *FMR1* gene involved in fragile X syndrome. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 109-113.
 - 22) Chiurazzi P, Pomponi MG, Pietrobono R, Bakker CE, Neri G, Oostra BA. Synergistic effect of histone hyperacetylation and DNA demethylation in the reactivation of the *FMR1* gene. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 2317-2323.
 - 23) Tabolacci E, Pietrobono R, Moscato U, Oostra BA, Chiurazzi P, Neri G. Differential epigenetic modifications in the *FMR1* gene of the fragile X syndrome after reactivating pharmacological treatments. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 641-648.
 - 24) Ikezaki Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y, Taketani Y. Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Hum Reprod* 2002; 17: 2839-2841.
 - 25) Schönfelder G, Wittfoht W, Hopp H, Talsness CE, Paul M, Chahoud I. Parent bisphenol A accumulation in the human maternal-fetal-placental unit. *Environ Health Perspect* 2002; 110: A703-707.
 - 26) Calafat AM, Kuklenyik Z, Reidy JA, Caudill SP, Ekong J, Needham LL. Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 391-395.
 - 27) Nakamura K, Itoh K, Yaoi T, Fujiwara Y, Sugimoto T, Fushiki S. Murine neocortical histogenesis is perturbed by prenatal exposure to low doses of bisphenol A. *J Neurosci Res* 2006; 84: 1197-1205.
 - 28) Zoeller RT, Bansal R, Parris C. Bisphenol-A, an environmental contaminant that acts as a thyroid hormone receptor antagonist in vitro, increases serum thyroxine, and alters RC3/neurogenin expression in the developing rat brain. *Endocrinology* 2005; 146: 607-612.
 - 29) Nakamura K, Itoh K, Sugimoto T, Fushiki S. Prenatal exposure to bisphenol A affects adult murine neocortical structure. *Neurosci Lett* 2007; 420: 100-105.
 - 30) Ho SM, Tang WY, Belmonte de Frausto J, Prins GS. Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. *Cancer Res* 2006; 66: 5624-5632.
 - 31) Dolinoy DC, Huang D, Jirtle RL. Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 13056-13061.
 - 32) Hayashizaki Y, Watanabe S eds. *Restriction Landmark Genomic Scanning (RLGS)*. Tokyo: Springer-Verlag, 1997.
 - 33) Watanabe S, Kawai J, Hirotsune S, Suzuki H, Hirose K, Taga C, Ozawa N, Fushiki S, Hayashizaki Y. Accessibility to tissue-specific genes from methylation profiles of mouse brain genomic DNA. *Electrophoresis* 1995; 16: 218-226.
 - 34) Yaoi T, Itoh K, Nakamura Y, Ogi H, Fujiwara Y, Fushiki S. Genome-wide analysis of epigenomic alterations in fetal mouse forebrain after exposure to low doses of bisphenol A. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 376: 563-567.
 - 35) Li S, Hansman R, Newbold R, Davis B, McLachlan JA, Barrett JC. Neonatal diethylstilbestrol exposure induces persistent elevation of *c-fos* expression and hypomethylation in its exon-4 in mouse uterus. *Mol Carcinogen* 2003; 38: 78-84.

- 36) Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* 2005; 308: 1466-1469.
- 37) Gluckman P, Hanson M eds. *Developmental Origins of Health and Disease*, Cambridge Univ Press, 2006.

著者プロフィール



伊東 恭子 Kyoko Itoh

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科分子病態病理学・准教授

略 歴：1982年 3月 神戸大学医学部卒業

1982年 4月 神戸大学医学部小児科および高槻病院小児科

1993年 6月～1996年10月

Ludwig-Maximillan University 神経病理学教室研究員

1996年11月 神戸大学医学部医学系研究科 生体情報医学外科病理学・講師

2000年10月～2002年 7月

Case Western Reserve University 神経科学教室研究員

2002年 8月 京都府立医科大学附属脳・血管系老化研究センター

病態病理学部門・講師

2003年 4月～ 現職

専門分野：神経病理学, 発生神経生物学

- 主な業績：1. Yamada M, Itoh K, Fushiki S et al. LIS1 and NDEL1 coordinate the plus-end-directed transport of cytoplasmic dynein. *EMBO J* 2008; 27: 2471-2483.
2. Itoh K, Shiga K, Shimizu K, Murahashi M, Nakagawa M, Fushiki S. Autosomal dominant leukodystrophy with axonal spheroids and pigmented glia: clinical and neuropathological characteristics. *Acta Neuropathol* 2006; 111: 39-45.
3. Itoh K, Fushiki S, Kamiguchi H, Arnold B, Altevogt P, Lemmon V. Disrupted Schwann cell-axon interactions in peripheral nerves of mice with altered L1-integrin interactions. *Mol Cell Neurosci* 2005; 30: 131-136.
4. Itoh K, Cheng L, Kamei Y, Fushiki S, Kamiguchi H, Gutwein P, Stoeck A, Arnold B, Altevogt P, Lemmon V. Brain development in mice lacking L1-L1 homophilic adhesion. *J Cell Biol.* 2004; 165: 145-154.