

研究・調査報告書

報告書番号	担当
460	高崎健康福祉大学薬学部細胞生理化学研究室
題名 (原題/訳)	
Brain chromatin remodeling: a novel mechanism of alcoholism. 脳クロマチンの再構築：アルコール依存症の新たな発症機序	
執筆者	
Pandey SC, Ugale R, Zhang H, Tang L, Prakash A.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
J Neurosci. 28(14): 3729-3737 (2008)	
キーワード	
アルコール依存症、禁断症状、クロマチン、再構築 (リモデリング)、 ヒストン脱アセチル化酵素、トリコスタチン A	
要 旨	
<p>アルコール依存症の治療は、さらなるアルコールの使用や乱用を防ぐために、不安症のような禁断徴候の適切な管理が必要とされる。この研究で我々はヒストンの修飾によって生じる脳クロマチン再構築がアルコール依存症で果たしている役割について検討した。</p> <p>本研究で我々は、急性のアルコールによって生じる抗不安効果がラット脳、扁桃体領域でのヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) の低下やヒストン (H3, H4) アセチル化の増加ならびに CREB 結合蛋白質 (CBP)、ニューロペプチド Y (NPY) の発現レベルの増加と関連していることを見いだした。一方、慢性アルコール曝露の後、断酒期の動物の不安様行動は扁桃体での HDAC 活性の増加や H3・H4 のアセチル化の低下、CBP と NPY 発現レベルの低下と関連していた。アルコール禁断期で増加した HDAC 活性のトリコスタチン A (HDAC 阻害剤) による遮断は、扁桃体中心核や内核での H3・H4 アセチル化での障害や NYP の mRNA および蛋白質発現での障害を改善し、高架十字迷路と明暗探索試験で評価したラットのアルコール禁断関連不安状態の進展を阻止した。</p> <p>本研究の結果は、アルコール依存進展過程での扁桃体クロマチン再構築の新たな役割について示し、アルコール禁断徴候の効果的な治療薬としての HDAC 阻害剤の可能性を示唆している。</p>	