

研究・調査報告書

報告書番号	担当
232	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)	
Effects of alcohol on histone deacetylase 2 (HDAC2) and the neuroprotective role of trichostatin A (TSA). アルコールのヒストン脱アセチル化酵素 2 (HDAC2) に対する効果とトリコスタチン A (TSA) の神経防御的役割	
執筆者	
Agudelo M, Gandhi N, Saiyed Z, Pichili V, Thangavel S, Khatavkar P, Yndart-Arias A, Nair M.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Alcohol Clin Exp Res. 35(8):1550-1556 (2011)	
キーワード	
エタノール、ヒストン脱アセチル化酵素、トリコスタチン A、酸化ストレス	
要 旨	
<p>背景： これまでの研究で、薬物依存に伴った遺伝子発現の調節にヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) と HDAC 阻害薬トリコスタチン A (TSA) が関係していることが示されている。さらに、HDAC 活性の上昇は神経変性に結びついている。アルコールは多量の活性酸素種 (ROS) の生成を亢進させ、その結果、酸化ストレスが生じる。HDAC を阻害する TSA は、他の神経変性疾患モデルで神経保護的に作用することが示されている。一方、アルコール中毒での神経変性における HDAC2 の役割や、TSA の神経保護作用については分かっていない。本研究の目的は、アルコールは酸化ストレスが関与する機序を介して HDAC2 に影響を与えているかどうか検討することである。</p> <p>方法： ヒト神経細胞系である SK-N-MC を使用し、エタノール処置による HDAC2 遺伝子発現とタンパク質発現について検討した。また、TSA の阻害効果について mRNA レベルとタンパク質レベルで検討した。ROS の産生は蛍光マイクロプレート法で測定した。</p> <p>結果： SK-N-MC 細胞へのエタノール処置 (0.05、0.1、0.2%) によって、用量依存的に HDAC 発現が増加した。アルコールは有意に ROS 産生を増加し、HDAC2 阻害薬の TSA の処置 (50 nM) は、HDAC2 の発現抑制と ROS 産生の阻害を介して神経保護作用を示した。</p> <p>結論： 本研究の結果は、エタノールは酸化ストレスの関与した機序で HDAC2 の発現を亢進すること、HDAC はアルコール使用障害 (alcohol use disorder : AUDs) に重要な関与をしていることを初めて示した。TSA のような HDAC 阻害薬の使用は、AUD を含めた神経変性的疾患の治療で重要で有効な手段となるものと考えられる。</p>	