

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	13-232	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>			
<p>MicroRNA expression profile and functional analysis reveal that miR-382 is a critical novel gene of alcohol addiction.                      マイクロ RNA の発現特性と機能解析は miR-382 がアルコール依存症の重要な遺伝子であることを示している</p>			
<b>執筆者</b>			
Li J, Li J, Liu X, Qin S, Guan Y, Liu Y, Cheng Y, Chen X, Li W, Wang S, Xiong M, Kuzhikandathil EV, Ye JH, Zhang C.			
<b>掲載誌</b>			
EMBO Mol Med. 2013 ;5(9):1402-14. doi: 10.1002/emmm.201201900.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
アルコール依存症、マイクロ RNA、miR-382、ドパミン受容体 1			23873704
<b>要 旨</b>			
<p><b>目的:</b>アルコール依存症は社会的ならびに健康上での主要な問題である。アルコール摂取に関する多くの研究の中で、アルコール乱用と関連している情報伝達としてドパミン受容体 1(DRD1)とデルタ FosB が報告されている。アルコール摂取動物の中樞神経系では、DRD1 とデルタ FosB の発現が上昇している。一方、マイクロ RNA (miRNA) は、内因性の小分子非翻訳 RNA で、標的とする RNA の分解や翻訳の阻害によって遺伝子の 30%以上を抑制的に制御している。しかし、miRNA のアルコール依存症での役割には不明な点が多い。本研究では、アルコール依存症における miRNA の役割について、アルコール摂取モデルラットの側坐核での発現とその機能について検討した。</p> <p><b>方法:</b>Sprague-Dawley 系ラットを用い、エタノール(1 g/kg)を1日2回、7日間腹腔内投与した。側坐核を採取し、miRNA をマイクロアレイ法で解析した。タンパク質の発現はウエスタンブロット法で、mRNA 発現は定量 PCR で測定した。アルコールの自発摂取と嗜好性は、2 ボトル選択法で評価した。また、DRD1 機能は側坐核切片で電気生理的に解析した。一部の実験では、(マウス脳腫瘍由来神経細胞)CAD 細胞を使用した。</p> <p><b>結果:</b>アルコール投与後のラット側坐核で、多くの miRNA の発現変化が見られたが、その中で miR-382 は側坐核での発現が多く、アルコールで約 50%の発現低下が観察された。アルコール投与で DRD1 とデルタ FosB の発現は増加した。ラット側坐核 miR-382 の発現増加(アデノウイルス発現 miR-382)あるいは発現抑制(miR-382 アンチセンス)の結果、miR-382 の発現抑制で DRD1 とデルタ FosB の発現は増加し、対照的に、発現増加で DRD1 とデルタ FosB の発現は減少した。同様の結果は培養 CAD 細胞を用いた in vitro の実験でも観察された。これらの結果は、DRD1 遺伝子(<i>Drd1</i>)が miR-382 の直接的な標的であることを示している。また、CAD 細胞 DRD1 発現の siRNA (発現干渉 RNA)による抑制で、デルタ FosB 発現は減少した。ラット側坐核の miR-382 の過剰発現(アデノウイルス発現 miR-382 前処置)によって、アルコールによる DRD1 とデルタ FosB の上昇は抑制され、アルコールの自発摂取と嗜好性は低下し、DRD1 誘導性活動電位応答は阻害された。</p> <p><b>結論:</b>本研究では、アルコール処置後のラット側坐核での miRNA 発現を同定した。miR-382 は、その直接的な標的遺伝子である <i>Drd1</i> とその下流情報伝達分子であるデルタ FosB を介して、アルコール摂取に関与する重要な調節因子である。miRNA はアルコール依存症の新たな治療標的になると考えられる。</p>			