

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	13-260	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
microRNA-206 in rat medial prefrontal cortex regulates BDNF expression and alcohol drinking. ラット内側前頭前皮質のマイクロ RNA-206 は BDNF 発現とアルコール摂取を調節している			
執筆者			
Tapocik JD, Barbier E, Flanigan M, Solomon M, Pincus A, Pilling A, Sun H, Schank JR, King C, Heilig M.			
掲載誌			
J Neurosci. 2014; 34(13):4581-8. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0445-14.2014.			
キーワード			PMID:
アルコール依存、マイクロ RNA、miR-206、BDNF、内側前頭前皮質			24672003
要旨			
<p>目的:アルコール依存症(AD)の特徴は自発的なアルコール摂取の亢進であるが、アルコールの標的となり、これらの変化をもたらす神経基質は十分には分かっていない。ラットでは、アルコール摂取の増大には内側前頭前皮質(mPFC)の遺伝子発現の持続的で広範な変化が関係している。我々は、ADラットのmPFCやアルコール症者死後脳で機能不全となっているマイクロRNA(miR)について検討し、ADではmiR-206が亢進していることを見出した。miR-206は、報酬や習慣性行動の調節に関係しているBDNFの発現を抑制することが示されている。本研究では、mPFCでのmiR-206の誘導が、アルコール摂取の増大と関係するかどうか検討した。</p> <p>方法:雄性Wistarラットを用いた。ラットの自発的アルコール(10%(v/v))摂取の訓練は、オペラント条件付けチャンバーを用いて行った。アルコール自己投与の確立後、アデノウイルスベクター(対照にはスクランブルベクター)を用いて、ラットmPFCへmiR-206を過剰発現させ、その後、自己投与への影響を検討した。ラットへの慢性エタノール処置は、アルコール蒸気(PD)を7週間、曝露させて行った。miR-206、BDNFの発現は免疫組織化学法で、BDNFの定量は抗体ビーズ法(Milliplex Rat Pituitary Magnet Bead Panel)で行った。miR-206とBDNFの相互作用は、バイオインフォマティクス分析とHEK293細胞を使用したin vitro ルシフェラーゼレポーター測定法(LRA)で検討した。</p> <p>結果:エタノール曝露後、miR-206のみが選択的に、そして、mPFCで領域特異的に上昇し、腹側被蓋野、側坐核、扁桃体での変化はなかった。ラットmPFCでのmiR-206過剰発現で、アルコール自己投与は増大し、また、BDNFタンパク質発現の減少が生じた。アルコールPDラットのmPFCでBDNF mRNA発現は低下した。バイオインフォマティクス分析の結果は、miR-206はBDNFの3'-非翻訳領域の3ヶ所で相互作用することを示し、LRAの結果は、BDNFの発現はmiR-206によって抑制されることを示した。</p> <p>結論:本研究は、アルコール依存の後、ラットmPFCではmiR-206が増加し、それと一致してBDNFの減少が生じていることを示した。miR-206は特異的にBDNF発現とその分泌を調節することから、脳への長期のエタノール曝露の後に生じる持続的なmiR-206発現誘導とmiR-206によるBDNF調節が、アルコール消費の認知的な調節に関与する神経回路の機能を変化させ、最終的にアルコール依存に導くものと考えられる。</p>			