

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-141	14-223	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
Paternal alcohol exposure reduces alcohol drinking and increases behavioral sensitivity to alcohol selectively in male offspring. 父親のアルコール曝露は選択的に出生男仔のアルコール摂取を低下させアルコールに対する行動での感受性を増加させる			
執筆者			
Finegersh A, Homanics GE.			
掲載誌			
PLoS One. 2014; 9(6):e99078. doi: 10.1371/journal.pone.0099078. eCollection 2014.			
キーワード			PMID:
アルコール使用障害、後成的遺伝、DNA メチル化			24896617
要旨			
<p>目的: ヒトでアルコール使用障害(AUD)の約50%は遺伝性のものと推定されている。他の多くの多遺伝子性の疾患と同様に、DNAの配列多様性がAUD発症の危険性に関連していることが示されているが、これらの多様性で説明できるのはすべての危険性のうちのわずかな部分にすぎなく、AUDの遺伝的基礎はよく分かっていない。獲得形質の遺伝という考え方、いわゆる“後成的遺伝”は、DNA変異の遺伝という伝統的な考え方を補うものとして注目されている。本研究は、アルコール摂取とアルコールに対する神経生物学的感受性は、子が受胎する前の親の代でのアルコール曝露によって影響されるという仮説について検証した。</p> <p>方法: C57BL/6J 雄性マウスと Strain 129Sv/ImJ 雌性マウスを使用した[Strain 129Sv/ImJ マウスでは、DNAの転移・増幅に働くレトロトランスポゾン(転位因子)の一つ Intracisternal A Particle での後成的マークが出生後も残る]。C57BL/6J 雄性マウスにエタノールを蒸気で投与(5日/週、5週間)し、エタノール無処置の Strain 129Sv/ImJ 雌性マウスと交配させた。出生後のマウス仔は、8週目で行動評価(高架式十字迷路、オープンフィールド試験、加速性ロータロッド試験)、エタノール嗜好性、エタノール消費について解析した。mRNAはRT-PCR法で、DNAのメチル化は重亜硫酸ナトリウム処理法によって解析した。</p> <p>結果: エタノール処置雄親の雄性出生仔では、エタノール嗜好性とエタノール消費が低下し、エタノールの不安および運動増強効果に対する感受性が亢進し、腹側被蓋野(VTA)の <i>Bdnf</i>[エタノール摂取行動の調節因子]発現が増加していた。一方、これらの値でエタノール処置雄親と対照雄親からの雌性出生仔での違いは認められなかった。また、エタノール曝露は、雄親の生殖細胞の <i>Bdnf</i> エクソン IXa の DNA メチル化を低下させ、メチル化の低下はエタノール処置雄親の雄性および雌性出生仔でも維持されていた。</p> <p>結論: 本研究の結果は、親でのアルコール曝露は、雄性出生仔では、アルコール摂取やアルコールに対する行動的感受性の、これまでに認識されていなかった調節因子であるが、雌性出生仔ではそうではないことを示した。親のアルコール曝露は、出生仔の VTA で、持続するエピジェネティック(後成的)な変化(DNA メチル化)と遺伝子発現の変化をもたらす。これらの結果は、アルコール摂取行動の遺伝と進展にあらたな観点を示すものである。</p>			