

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-141	14-263	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
<p>SWI/SNF chromatin remodeling regulates alcohol response behaviors in <i>Caenorhabditis elegans</i> and is associated with alcohol dependence in humans. ヒストンの再構築に関わるSWI/SNFは線虫のアルコール応答行動を調節し、ヒトのアルコール依存と関連している</p>		
執筆者		
Mathies LD, Blackwell GG, Austin MK, Edwards AC, Riley BP, Davies AG, Bettinger JC.		
掲載誌		
Proc Natl Acad Sci U S A. 2015; 112(10):3032-7. doi: 10.1073/pnas.1413451112.		
キーワード		PMID:
アルコール、線虫、SWI/SNF、クロマチン再構築、GWAS		25713357
要旨		
<p>目的:アルコール乱用は広範に見られる重大な社会問題であり、アルコール乱用を生じやすい傾向(発症傾向)に影響する因子を理解することは効果的な治療を進展させることで重要である。乱用の発達には遺伝的および環境的影響が関係しているが、しかし、発症傾向を調節する因子の同定は困難である。その理由には、発症傾向の遺伝的構造が複雑であること、遺伝および環境要因がアルコール関連行動に関係する発現系をどのように調節しているのかが分かっていないことがある。遺伝子と環境要因の相互作用の際には、遺伝子発現のエピジェネティックな修飾が働いている。また、エピジェネティックな調節は依存の進展にも関係している。エピジェネティックな調節の一つにクロマチンの再構築があり、再構築複合体の SWI/SNF [switching defective/sucrose nonfermenting] は神経発達や認知機能に関与している。本研究は、エタノール応答行動における SWI/SNF と構成ユニット BAF、PBAF の役割について検討した。</p> <p>方法:神経生物学的モデルとして線虫を使用した。線虫のエタノールに対する運動応答は、線虫飼育プレートを用い、400 mM エタノールに対する感受性(エタノール曝露 10-30 分間での移動速度の低下)と急性機能的耐性(低下した速度の回復)から解析した。SWI/SNF 複合体の構成タンパク質は、RNA 干渉で発現抑制した。さらに、ヒトアルコール依存症者での遺伝子多型は、全ゲノム関連解析(GWAS)で行った。</p> <p>結果:線虫の SWI/SNF 複合体構成タンパク質を発現抑制で変化させた実験結果から、エタノールに対する正常な応答には SWI/SNF 複合体構成タンパク質が必要とされ、BAF はエタノールに対する感受性に、PBAF は急性耐性に関係していることが示された。さらに、PBAF に属する SWSN-9 と SWSN-7 を神経と筋肉に特異的に発現させた実験は、SWSN-9 と SWSN-7 の急性機能耐性発達に対する関与を示し、PBAF ユニットの耐性への関与が裏付けられた。アルコール依存症者での SWI/SNF 複合体の遺伝子群を解析した結果では、SWI/SNF 複合体群の SMARCA2 と BRD7 での対立遺伝子変異の頻度が高かった。このことは、SWI/SNF の標的に対するエピジェネティックな調節での差異が、アルコール乱用を進展する傾向に影響していることを示唆している。</p> <p>結論:本研究の結果は、アルコールに対する行動応答に SWI/SNF 複合体に関連したクロマチン再構築によるエピジェネティックな調節が関与していることを示唆している。</p>		