

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-151	B-210	14-264	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
Ethanol-induced epigenetic regulations at the <i>Bdnf</i> gene in C57BL/6J mice. C57BL/6J マウスの <i>Bdnf</i> 遺伝子のエタノールによるエピジェネティックな調節			
執筆者			
Stragier E, Massart R, Salery M, Hamon M, Geny D, Martin V, Boulle F, Lanfumey L.			
掲載誌			
Mol Psychiatry. 2015; 20(3):405-12. doi: 10.1038/mp.2014.38.			
キーワード			PMID:
エタノール、BDNF、エピジェネティクス、HDAC、海馬			24776738
要 旨			
<p><b>目的:</b>慢性的なアルコールの乱用がヒトや齧歯類の脳で神経変性を生じ、著しい認知障害を引き起こすことはよく知られている。海馬は感情調節、記憶、学習と密接な関係のある脳構造で、エタノール離脱による痙攣やエタノールによる歯状回顆粒細胞下層内での細胞増殖、細胞生存の障害に対して特に感受性が高い。海馬での細胞増殖と細胞生存は、線維芽細胞増殖因子や脳由来神経栄養因子(BDNF)のような栄養因子の調節下であり、近年の研究は、BDNFとその受容体 TrkBとの情報伝達が神経新生で重要な役割を果たしていることを示唆している。一方、神経幹細胞の分化調節や脳の成熟には DNA メチル化のようなエピジェネティックな要因が重要であることが示されている。多くの場合、エタノール摂取によるエピジェネティックな変化と神経細胞死や神経新生の障害とは相関しているが、対照的に、高用量のエタノールを摂取させた C57BL/6J マウスでは顆粒細胞下層での神経幹細胞の増殖は上昇している。本研究は、C57BL/6J マウスでのエタノールによる海馬の神経新生にエピジェネティックな機序の関与があるか検証した。</p> <p><b>方法:</b>C57BL/6J マウス(8週齢)を使用し、エタノールは2ボトル自由選択法(3-10%エタノール、21日間)で投与した。mRNAレベルの変化はRT-PCR法で、組織標的タンパク質は免疫組織化学法で、ヒストンの修飾はChIP解析で測定した。</p> <p><b>結果:</b>C57BL/6J マウスでの慢性的なエタノール消費は、海馬で神経発達やヒストン転写後修飾に関与した遺伝子発現を変化させた。エタノール摂取によってbHLH活性化因子(<i>NeuroG2</i>)や<i>Bdnf</i>エクソンII、III、IVをコードする転写産物は上昇し、一方、<i>Bdnf</i>エクソンVIIIと<i>Hdac</i>(ヒストン脱アセチル化酵素遺伝子)をコードする転写産物は低下した。エタノールで生じたこれらの変化は、<i>Bdnf</i>プロモーターPVIでのアセチル化ヒストンH3とPIIとPIIIでのメチル化ヒストンH3が上昇したことを関連していた[<i>Bdnf</i>プロモーター領域でのヒストンの変化は、BDNFの転写活性の変化を示し、ヒストンのアセチル化で転写が活性化され、メチル化では転写の活性化と抑制が生じる]。一方、PIIIとPIVでのアセチル化H3とPVIIIでのメチル化H3はエタノール摂取で低下していた。これらのことと並行して、エタノール摂取によって、海馬のBDNFレベルと歯状回でのTrkB仲介性神経新生は増強されていた。</p> <p><b>結論:</b>本研究の結果は、C57BL/6J マウスでの慢性的で中程度のエタノール摂取は、BDNFの過剰発現と海馬の神経新生を生じるエピジェネティックな変化をもたらすことを示唆している。慢性的なエタノール摂取は海馬でのHDAC遺伝子発現、エピジェネティック機構、<i>Bdnf</i>クロマチン再構築、神経可塑性に影響する。また、エタノールによる神経新生はTrkBの活性化によって仲介されている。</p>			