

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	15-203	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>			
DNA methylation in the medial prefrontal cortex regulates alcohol-induced behavior and plasticity. 内側前頭前皮質での DNA メチル化はアルコールによる行動と可塑性を調節している			
<b>執筆者</b>			
Barbier E, Tapocik JD, Juergens N, Pitcairn C, Borich A, Schank JR, Sun H, Schuebel K, Zhou Z, Yuan Q, Vendruscolo LF, Goldman D, Heilig M.			
<b>掲載誌</b>			
J Neurosci. 2015 Apr 15;35(15):6153-64. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4571-14.2015.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
アルコール依存症、DNA メチル化、DNA メチル転移酵素、エピジェネティクス、神経伝達物質遊離、可塑性			25878287
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b>アルコール依存症は、遺伝的要因と環境要因との相互関係からもたらされる複雑な疾患であり、遺伝子発現と神経細胞可塑性の持続的変化に関連している。近年の研究は、アルコール依存症と遺伝子転写の持続的な変化に関する DNA メチル化との関連性を示唆しているが、その機序については良く分かっていない。本研究は、アルコール依存による持続的な行動変化と分子変化に関する DNA メチル化の関与について、内側前頭前皮質 (mPFC) に焦点をあてて検討した。</p> <p><b>方法:</b>雄性 Wistar 系ラットを使用し、慢性間欠的アルコール蒸気曝露法(7 週間)で依存を形成させた。最終曝露から 3 週間の断酒の後、遺伝子発現と行動の解析を行った。DNA メチル化は Methylamp Global DNA Methylation Quantification Ultra Kit を使用して解析した。また、アルコールによる遺伝子発現の変化は、Whole Transcriptome 解析で検討した。アルコール摂取行動は、2 ボトル自由選択法とオペラント自発投与方法で検討した。</p> <p><b>結果:</b>依存形成後のラットでは、アルコール摂取が増加し、この増加は mPFC の DNA メチル化の増加と神経伝達物質遊離に関与するシナプスタンパク質をコードする遺伝子の発現低下と関連していた。依存後のラット mPFC への DNA メチル転移酵素阻害剤 RG108 の注入は、アルコール消費の増大と依存による転写物の低下を阻止した。RG108 処置は、特に、シナプトタグミン 2 (Syn2) 遺伝子発現の低下とその第一エクソンの CpG#5 における過剰メチル化を回復した。mPFC へのレンチウイルス注入による Syn2 発現の阻害は、嫌悪抵抗性アルコール摂取を増加し、このことは強迫様行動における Syn2 の役割を示している。</p> <p><b>結論:</b>本研究の結果は、アルコール依存症様の行動表現における DNA メチル化の機能的役割とその効果を仲介する遺伝子ネットワーク候補について示している。また、本研究の結果は DNA メチル転移酵素の阻害がアルコール依存症の治療標的となる新たな知見を提示している。</p>			