

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	15-238	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
MicroRNA-30a-5p in the prefrontal cortex controls the transition from moderate to excessive alcohol consumption. 前頭前皮質のマイクロ RNA-30a-5p は中等度から過剰量のアルコール消費を調節する			
執筆者			
Darcq E, Warnault V, Phamluong K, Besserer GM, Liu F, Ron D.			
掲載誌			
Mol Psychiatry. 2015; 20(10):1219-31. doi: 10.1038/mp.2014.120.			
キーワード			PMID:
アルコール、アルコール乱用障害、マイクロ RNA、BDNF、miR-30a-5p			25330738
要旨			
<p>目的:マイクロ RNA (miRNA) は、20 塩基ほどの小分子非翻訳 RNA であり、mRNA の分解やその翻訳の抑制を行う。これまでの研究で、いくつかの miRNA とアルコールの作用との連関が示唆されている。強迫的で過剰な薬物摂取の進展に関係している前頭前皮質 (PFC) で、miRNA によって発現が調節されている遺伝子の一つに脳由来神経栄養因子 (BDNF) がある。先に我々は、BDNF がアルコール消費に関連した有害行動の進展を抑制する内因性因子であることを同定し、中等度のアルコール摂取で活性化された BDNF 情報伝達経路は、それ以上の過剰なアルコール摂取を防止することを示した。本研究は、PFC での miRNA に依存した BDNF 発現の低下が、過剰で制御できないアルコール摂取の進展に関与している可能性について検討した。</p> <p>方法:雄性 C57BL/6J マウスを用い、過剰摂取のモデルとして 20%アルコールを間欠的 2 ボトル選択法で、また、中等度摂取のモデルとして 10%アルコールを持続的 1 ボトル法で摂取させた。アルコール摂取後、4 時間と 24 時間で内側前頭前皮質 (mPFC) と海馬を調製した。タンパク質は免疫化学的に、mRNA は qRT-PCR 法で測定した。一部の実験では、HEK293FT 細胞を用いた。</p> <p>結果:ヒトでの過剰アルコール飲酒を模倣したマウスの過剰アルコール摂取で、mPFC の BDNF mRNA は減少し、一方、miR-30a-5p などいくつかの miRNA の発現が上昇した。中等度アルコール摂取では、BDNF と miRNA に変化はみられなかった。miR-30a-5p と BDNF 遺伝子との結合の解析結果から、miR-30a-5p は BDNF の 3'非翻訳領域に結合することが示された。また、HEK 細胞あるいは mPFC での miR-30a-5p 過剰発現処置で、BDNF 発現は低下した。さらに、mPFC に miR-30a-5p を過剰発現させたマウスでは、アルコール摂取と嗜好性が増加した。一方、LNA (Locked Nucleic Acid) による miR-30a-5p の阻害で、BDNF の低下は回復し、過剰なアルコール摂取も低下した。</p> <p>結論:本研究の結果は、miR-30a-5p はアルコール摂取で中等度量から過剰な量に移行する過程で重要な役割を果たしていることを示している。中等度から制御できない過剰なアルコール摂取が生じるのは、BDNF による内因的な防御経路が miRNA に依存した機序で崩壊することによることが示唆される。</p>			