

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	15-239	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Potential role of adolescent alcohol exposure-induced amygdaloid histone modifications in anxiety and alcohol intake during adulthood. 青年期のアルコール曝露で生じる扁桃体ヒストンの修飾が成人期での不安症とアルコール摂取で果たしている役割		
執筆者		
Pandey SC, Sakharkar AJ, Tang L, Zhang H.		
掲載誌		
Neurobiol Dis. 2015; 82:607-19. doi: 10.1016/j.nbd.2015.03.019.		
キーワード		PMID:
アルコール、扁桃体、過剰飲酒、青年期、エピジェネティック、HDAC		25814047
要旨		
<p>目的: 青年期の過剰飲酒は珍しくないが、臨床研究は、青年期のアルコール使用は成人になってからのアルコール依存症や他の精神疾患発症の危険性を高めることを示している。青年期は、脳が成熟していく大事な発達期である。脳のなかで、感情や不安、アルコール依存の調節に関与しているのは、中心核(CeA)、内側核(MeA)、基底核外側核扁桃体(BLA)である。一方、発達中の脳でのヒストン(Hst)アセチル化や DNA メチル化のようなエピジェネティックな過程が、シナプス可塑性での短期・長期の変化をもたらし、成人期での行動に影響を与えることが示されている。本研究は、青年期での間欠的エタノール(AIE)曝露による扁桃体 Hst のエピジェネティックな修飾が、成人期での不安症やアルコール依存症の発症で果たしている持続的な効果について検討した。</p> <p>方法: 出生後(PD)21 日の Sprague-Dawley ラットを用いた。PD28-41[青年期]で、エタノール(2 g/kg、20%w/v)を 2 日間隔で腹腔内投与した(間欠的エタノール投与、AIE)。青年期と成体期(PD92)のラットの不安行動変化は、明暗箱探索試験と高架十字迷路試験で解析した。行動変化の測定後、扁桃体領域を採取し、Hst 脱アセチル化酵素(HDAC)、アセチル化 Hst、転写因子 Arc、脳由来神経栄養因子(BDNF)について金免疫標識法および RT-PCR 法で、Arc と BDNF のプロモーター領域での Hst アセチル化レベルは ChIP アッセイで解析した。青年期でのエタノール摂取行動は、2 ボトル自由選択法で測定した。</p> <p>結果: 最終 AIE 処置後 24 時間で、青年期のラットは不安症様行動を示し、扁桃体の核と細胞質の HDAC 活性、HDAC2 および HDAC4 レベルは上昇していた。これらの HDAC の変化は、扁桃体 CeA と MeA での Hst アセチル化の低下を生じた。また、青年期の AIE で変化した核 HDAC 活性と HDAC2 発現の増加や Hst アセチル化の低下は、成体期でも持続して観察された。さらに、青年期での AIE 処置は、成体期の CeA と MeA 扁桃体での BDNF と Arc プロモーター領域のアセチル化 Hst H3 レベルを低下させ、このことは、BDNF と Arc の発現や樹状突起棘密度での減少と関連していた。AIE は、成体期での不安症様行動を生じ、エタノール摂取を上昇させた。HDAC 阻害薬トリコスタチン A の処置は、BDNF と Arc 遺伝子のアセチル化 Hst H3 低下の回復を介して、これらの変化を抑制した。</p> <p>結論: 本研究結果は、青年期での AIE は扁桃体の HDAC と Hst の修飾(Hst H3 アセチル化)、シナプス機能に長期の持続的な効果をもたらし、このことは、成体期での不安症様行動やアルコール摂取行動に関連していることを示している。</p>		