

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	16-245	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>		
The potential role of amygdaloid microRNA-494 in alcohol-induced anxiolysis. アルコールによる不安緩解における扁桃体マイクロ RNA-494 の重要な役割		
<b>執筆者</b>		
Teppen TL, Krishnan HR, Zhang H, Sakharkar AJ, Pandey SC.		
<b>掲載誌</b>		
Biol Psychiatry. 2016; 80(9):711-719. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.10.028.		
<b>キーワード</b>		<b>PMID:</b>
アルコール、扁桃体、不安、不安緩解、マイクロ RNA-494、CBP、p300		26786313
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b> エタノールの抗不安効果は、アルコール摂取を増加させる重大な要因である。近年、アルコールの抗不安様効果には、扁桃体中心核 (CeA) のヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC)-2 の調節を介したエピジェネティックな修飾が関与していることが示されている。急性摂取したエタノールは、扁桃体の HDAC を阻害し、CeA と扁桃体内側核 (MeA) の cAMP 応答配列結合タンパク質 (CREB) のリン酸化や CREB 結合タンパク質 (CBP) レベルを上昇させ、ヒストン H3-9 番目のリシン (H3-K9) をアセチル化し、抗不安様効果を生じる。しかし、その詳細な機序は分かっていない。一方、エピジェネティックな因子として遺伝子の転写後調節に関与しているものにマイクロ RNA (miRNA) があるが、抗不安作用のように、エタノールで生じる行動効果への扁桃体特異的 miRNA の関与は不明である。本研究では、これらの点について検討した。</p> <p><b>方法:</b> 雄性 Sprague-Dawley ラットを用いた。エタノールは、腹腔内に 1 g/kg (20% (w/v)) を投与し、1 時間後に高架十字迷路試験で不安様行動を解析した。エタノールによる扁桃体 miRNA の変化は、マイクロアレイを用いて解析した。mRNA の発現は RT-PCR 法で測定した。miRNA 阻害物 (antagomir) は CeA へ脳室内投与した。CeA の CBP、p300、アセチル化 H3 タンパク質レベルは、金免疫標識法と画像解析法で測定した。</p> <p><b>結果:</b> 扁桃体 miRNA のマイクロアレイ解析で、急性エタノール曝露はいくつかの miRNA 発現 (miR-494、miR-191、miR-130a) を変化させ、その中で、エタノール曝露で miR-494 の発現が著しく低下した。一方、エタノール曝露で、CeA の CBP、p300、Cbp/p300-トランス活性化因子 [自身以外の特定 DNA 配列を認識して転写を活性化する調節タンパク質] 2 (Cited2) の発現は増加した。CeA miR-494 の特異的阻害物の脳室内投与による阻害で、ラットでエタノールの作用に類似した不安緩解が生じた。さらに、miR-494 阻害物の投与で、Cited2、CBP、p300 発現と H3-K9 のアセチル化が増加し、扁桃体の miR-494 がこれらの因子を制御していることが示された。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、扁桃体 miR-494 は CREB 情報伝達系を制御し、アルコールで生じる抗不安効果の調節に関与していることを示し、エタノールによる扁桃体 miR-494 発現の低下が、抗不安効果をもたらすクロマチン再構築の制御機序であることを示唆している。</p>		