

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	17-226	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>		
Adolescent alcohol exposure alters lysine demethylase 1 (LSD1) expression and histone methylation in the amygdala during adulthood. 青年期でのアルコール曝露は成人期の扁桃体のリジン脱メチル化酵素 1 (LSD1) の発現とヒストンメチル化を変化させる		
<b>執筆者</b>		
Kyzar EJ, Zhang H, Sakharkar AJ, Pandey SC.		
<b>掲載誌</b>		
Addict Biol. 2017; 22(5):1191-1204. doi: 10.1111/adb.12404.		
<b>キーワード</b>		PMID:
アルコール、扁桃体、不安、エピジェネティック、ヒストン脱メチル化酵素、ヒストンメチル化、リジン脱メチル化酵素 1 (LSD1)		27183824
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b> 青年期でのアルコール曝露は、成人期のアルコール依存症発症の重要な危険因子である。青年期の脳では、感情あるいは生理的な変化(遺伝子発現、神経伝達物質の合成と放出、軸索伸長、樹状突起の刈り込み、シナプス可塑性)で特徴付けられる発達と成熟が進行している。また、感情の主要調節因子である扁桃体は、急性あるいは慢性アルコール曝露で影響され、青年期でのアルコール曝露と関連した扁桃体の変化の持続には、エピジェネティックな過程が関係している。しかし、青年期のアルコール摂取で、成人期の精神医学的問題が発生する神経分子機序の詳細は分かっていない。本研究は、この点について、エピジェネティックな変化に焦点をあてて検討した。</p> <p><b>方法:</b> Sprague-Dawley 系ラットを使用し、出生後(PD)28-41日[青年期]で2g/kgのエタノールを8回、腹腔内投与した(AIE:adolescent intermitten ethanol)。また、PD102[成体期]でエタノール(2.5g/kg)を投与し、不安様行動を高架十字迷路で評価した。AIEラットのPD42とPD102で、扁桃体を調製し、実験に用いた。タンパク質の組織発現は免疫組織化学的に解析した。mRNAはRT-PCR法で、<i>Lsd1+8a</i>[LSD1変異体]mRNAは<i>in situ</i> PCR法で測定した。また、メチル化ヒストンの遺伝子結合は、クロマチン免疫沈降法(Chip assay)で解析した。</p> <p><b>結果:</b> AIEは、成体期ラット扁桃体でリジン脱メチル化酵素[ヒストン(H)3リジン(K)4の脱メチル化酵素](<i>Lsd1</i>)のタンパク質とmRNA発現、およびLSDの神経特異的変異体である<i>Lsd1+8a</i>のmRNA発現で持続的な低下を生じた。AIEは、扁桃体中心核(CeA)と内側核(MeA)でH3K9の脱メチル化を増加した。成体期ラットへの急性エタノール投与で、AIEで生じた不安様行動と扁桃体<i>Lsd1+8a</i>のmRNA発現低下は抑制された。AIEは、成体期でのメチル化H3K9の<i>Bdnf</i>エクソンVIプロモターへの結合を増加し、これは、成体期ラットへの急性エタノール投与で抑制された。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、AIEは成体期の扁桃体でH3K9の脱メチル化に関与している酵素をエピジェネティックな機序を介して調節しており、このことがAIEによるクロマチンの再構築と、成体期での不安のような精神病理の原因となっていることを示した。</p>		