

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	17-228	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Adolescent alcohol exposure-induced changes in alpha-melanocyte stimulating hormone and neuropeptide Y pathways via histone acetylation in the brain during adulthood. 青年期でのアルコール曝露による成体期の脳でのヒストンアセチル化を介する α -メラニン細胞刺激ホルモンと神経ペプチド Y 系の変化		
執筆者		
Kokare DM, Kyzar EJ, Zhang H, Sakharkar AJ, Pandey SC.		
掲載誌		
Int J Neuropsychopharmacol. 2017; 20(9):758-768. doi: 10.1093/ijnp/pyx041.		
キーワード		PMID:
アルコール、青年期、 α -メラニン細胞刺激ホルモン(α -MSH)、メラノコルチン 4 受容体、神経ペプチド Y、ヒストン 3 アセチル化		28575455
要旨		
<p>目的: 青年期は、シナプス形成の安定化や灰白質の完全性、軸索投射に関与する脳の成熟にとって重要な時期である。青年期でのアルコール(AIE)曝露は、発達中の脳の正常な進行過程に影響を与える。近年、メラノコルチン(MC)情報に関与するストレス関連分子(α-メラニン細胞刺激ホルモン、α-MSH)が、脳でのアルコール効果の新たな標的として指摘されている。α-MSH は、MC3 受容体(MC3R)と MC4R に結合し、これらの受容体を活性化する。一方、抗ストレス分子の神経ペプチド Y(NPY)は、慢性アルコール投与後の離脱期の不安様行動と関連して扁桃体で減少することやラットのアルコール摂取を促進することが報告されている。さらに、エピジェネティックな過程が脳でのアルコール作用の調節因子として働いている。これらの因子が、AIE 曝露の効果が成体期で持続する機序にどのように関与しているのか検証されていない。本研究はこの点について検討した。</p> <p>方法: Sprague-Dawley 系ラットを使用した。AIE 曝露は出生後 28-41 (PD28-41[青年期])でエタノール(2 g/kg)を2日おきに8回投与した。ラットはPD92[成体期]で、高架十字迷路で不安様行動を評価し、脳組織を調製した。mRNA は qRT-PCR 法で、組織タンパク質発現は金コロイド免疫標識法で、アセ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>結果: AIE 曝露された成体期ラットは、不安様行動を発現し、海馬のプロオピオメラノコルチン(POMC)mRNA レベルと扁桃体と視床下部の MC4R mRNA レベルが増加していた。さらに、α-MSH と MC4R のタンパク質レベルが、扁桃体中心核と内側核、視床下部室傍核と弓状核で増加していた。また、NPY タンパク質レベルは、扁桃体中心核と内側核で減少していた。AIE 曝露の成体期ラットで、アセチル化 H3K9/13 の遺伝子プロモーター領域での結合は、扁桃体の NPY で減少したが、扁桃体 MC4R と視床下部 MC4R と POMC で増加していた。</p> <p>結論: 本研究の結果は、AIE 曝露ラットの成体期で、扁桃体と視床下部でみられたα-MSH と MC4R の上昇は、不安様行動やアルコール摂取の増加と相関していることを示唆している。エピジェネティックな調節(ヒストン H3K9/13 のアセチル化)によるメラノコルチン情報の上昇が、AIE 曝露のシナプス可塑性に対する持続効果と成体期精神病理の原因になっていると考えられる。</p>		