

研究・調査報告書

報告書番号	担当
252	高崎健康福祉大学薬学部細胞生理化学研究室
題名 (原題/訳)	
<p>Histone deacetylases (HDAC)-induced histone modifications in the amygdala: a role in rapid tolerance to the anxiolytic effects of ethanol.</p> <p>ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) による扁桃体ヒストンの修飾: エタノールの抗不安効果に対する急速な耐性発現での役割</p>	
執筆者	
Sakharkar AJ, Zhang H, Tang L, Shi G, Pandey SC.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Alcohol Clin Exp Res. 36(1):61-71 (2012)	
キーワード	
エタノール、扁桃体、不安、ヒストン脱アセチル化酵素、ヒストン、神経ペプチド Y、急速エタノール耐性	
要 旨	
<p>背景: エタノールの抗不安効果に対する急速な耐性発現はアルコール依存症進展の重要な要因である。本研究では、扁桃体のヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) によるエピジェネティックな変化が急速なエタノール耐性 (rapid ethanol tolerance; RET) に関与しているか検討した。</p> <p>方法: ラットでの RET は 24 時間間隔の 2 回のエタノール投与 (1 回目 1 g/kg、腹腔内投与、2 回目 1 g/kg または 2 g/kg、腹腔内投与) で実施した。エタノール耐性ラットと対照ラットで HDAC 阻害剤のトリコスタチン A (TSA) を処置して不安様行動を評価した。扁桃体での HDAC 活性、ヒストン (H3、H4) のアセチル化、扁桃体で不安やアルコール飲酒行動に関係している神経ペプチド Y (NPY) 発現についても測定した。</p> <p>結果: エタノールの 1 回投与で抗不安応答が生じ、扁桃体中心核 (CeA) と扁桃体内側核 (MeA) での HDAC 活性は阻害され、ヒストンのアセチル化と NPY 発現 (mRNA およびタンパク質レベル) は増加した。同じ用量 (1 g/kg) の 24 時間間隔で 2 回のエタノール投与では抗不安応答は見られず (耐性発現)、HDAC 活性、ヒストンアセチル化、NPY 発現での変化も認められなかった。しかし、2 回目に投与した高用量 (2 g/kg) のエタノールでは抗不安応答が生じ、扁桃体 HDAC 活性の阻害も認められた。TSA 処置は HDAC 活性を阻害し、それによって CeA と MeA でのヒストンアセチル化と NPY 発現を増加することで RET の回復を生じた。</p> <p>結論: 扁桃体での、最初の急性アルコールによる HDAC 活性の阻害とそれに続くヒストンアセチル化と NPY 発現亢進に対する細胞レベルでの耐性が、エタノールの抗不安効果に対する急速な耐性発現の機序に関与している。さらに、本研究の結果は、TSA のような HDAC 阻害剤が扁桃体での HDAC によるエピジェネティックな変化を介したエタノール抗不安効果の急速な耐性を回復できることを初めて示した。アルコール依存症進展の過程に扁桃体での HDAC によるヒストンの変化が関与していることが示唆される。</p>	