

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-154	12-221	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>		
<p>Changes in histone acetylation in the prefrontal cortex of ethanol-exposed adolescent rats are associated with ethanol-induced place conditioning.                      エタノールを曝露した青年期のラットの前頭前皮質のヒストンアセチル化の変化はエタノールの嗜癖性に関係している</p>		
<b>執筆者</b>		
Pascual M, Do Couto BR, Alfonso-Loeches S, Aguilar MA, Rodriguez-Arias M, Guerri C.		
<b>掲載誌</b>		
Neuropharmacology. 2012;62(7):2309-19.		
<b>キーワード</b>		
エタノール、青年期、ヒストン、条件付け場所嫌悪性、ヒストン脱アセチル化酵素		
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b> 青年期の飲酒は、アルコールの摂取を動機づける効果があり、その効果は長く持続的である。そのような、薬物に対する嗜癖で見られる習慣性を抑制できないという脆弱性には、報酬効果に関連した過程での異常な可塑性が関与していると考えられる。これまでに、青年期ラットへのエタノール投与でドーパミン系の変化が生じることや脳の報酬系に関与した領域のヒストンが変化することを報告した。ヒストンは染色体を構成するタンパク質であり、そのアセチル化によって遺伝子の転写が亢進する。ヒストンのアセチル化が転写活性を調節し、薬物による遺伝子発現や行動での変化に関与している。この研究では、エタノールが青年の脳の報酬系に関与した領域で、特異的な遺伝子プロモーターの転写活性をヒストンの調節を介して変化させるかどうか、また、それらの変化が嗜癖性の指標となる条件付け場所嫌悪性の獲得に関与するかどうか検討した。</p> <p><b>方法:</b> 青年期と成人期のラットへ間欠的にエタノールを投与し、ヒストンアセチル基転移酵素(HAT)活性とヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)活性、ヒストン 3(H3)とヒストン 4(H4)のアセチル化とメチル化、cFos、Cdk5、FosB、BDNF の mRNA の変化について測定した。エタノールによる行動変化は条件付け場所嫌悪性試験で評価した。</p> <p><b>結果:</b> エタノールは青年期のラットの前頭前皮質で HAT 活性を上昇し、cFos、Cdk5、FosB のプロモーター領域の H3 と H4 のアセチル化および H3 の脱メチル化を増加した。酪酸ナトリウムによる HDAC 活性の阻害で、エタノールで生じた HAT 活性と cFos、Cdk5、FosB のヒストンアセチル化の上昇は増強された。さらに、青年期のラットで酪酸ナトリウムは条件付け場所嫌悪性の消失とエタノールに対する嗜癖性の復元の上昇を生じ、このことはエタノールに対する嗜癖性の亢進を示している。この酪酸ナトリウムの効果は成人期のラットでは観察されなかった。</p> <p><b>結論:</b> 青年期のエタノールの曝露は染色体の再構築を生じ、ヒストンのアセチル化とメチル化を変え、エタノールに対する嗜癖性を変化させる。エタノールが DNA へ後成的(エピジェネティック)に影響することは、青年期の飲酒で生じる依存の治療に新たな観点を加えるものである。</p>		