

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	12-230	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Expression of ethanol-induced behavioral sensitization is associated with alteration of chromatin remodeling in mice. マウスでのエタノールによる行動感作の発現にはクロマチン再構築の変化が関係している		
執筆者		
Botia B, Legastelois R, Alaux-Cantin S, Naassila M.		
掲載誌		
PLoS One. 2012;7(10):e47527.		
キーワード		
エタノール、エピジェネティック機序、依存、行動感作		
要旨		
<p>目的:エタノールで生じる行動感作(EIBS)は、依存の初期段階やその再発段階で一つの役割を果たしていると考えられる。一方、EIBS は同じ近交系の動物でさえ均一に生じるわけではない。あるマウスでは明白な感作が見られ(感作マウス)、他のマウスでは EIBS の発達が観察されず(抵抗性マウス)、個々の動物におけるEIBSの発達や程度での違いが報告されている。最近の研究結果は、エタノールに関係した行動変化の発達や持続には、DNA の修飾などが関係するエピジェネティック(後成的)な機序が関与している可能性を示している。この研究では EIBS が確立した後のエタノールに対する応答にエピジェネティックな機序を介した DNA の修飾が関与しているか検討した。</p> <p>方法:DBA/2J マウスに生理食塩水またはエタノール(2 g/kg)を1日1回、10日間投与した(導入期)。エタノール処置後7日間無処置で飼育し、開始17日目に、エタノール投与マウスをその自発運動量の変化から抵抗性マウスと感作マウスに分別した。各々のマウスに2 g/kgのエタノールを投与(エタノールチャレンジ)した後、脳の i) エピジェネティックな変化に関連している84個の遺伝子発現と、ii) ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)、ヒストンアセチル化酵素(HAT)、DNAメチル基転移酵素(DNMT)の酵素活性と、ヒストンH4K12アセチル化を測定した。一方、導入期に生理食塩水を投与したマウスを対照群と急性エタノール投与群に分け、それぞれに、生理食塩水とエタノール(2 g/kg)を投与し、同様の測定を行った。</p> <p>結果:急性エタノール投与で <i>dnmt1</i> (DNAメチル基転移酵素遺伝子)、<i>esco2</i> (N-アセチル転移酵素遺伝子)、<i>rps6ka5</i> (リボソームS6キナーゼ遺伝子)の発現が減少した。これらの遺伝子の減少は、感作マウスへのエタノールチャレンジ後にも見られたが、抵抗性マウスでは観察されなかった。このことは、抵抗性マウスではエタノールの転写に対する効果に耐性が生じていることを示唆している。急性エタノール投与と感作マウスで、HATとDNMTの活性は変化はなかったが、線条体のHDAC活性は低下し、その結果として側坐核でのヒストンH4アセチル化は亢進していた。</p> <p>結論:この研究で明らかになったエタノール投与に対する抵抗性マウスと感作マウスの行動上での反応の違いは、線条体で生じているエピジェネティックな機序(HDAC活性とヒストンH4アセチル化)による変化が関係していると考えられる。EIBSの発達は、抵抗性マウスで見られたように、エタノールによるエピジェネティックな修飾に対する耐性に依存している。エタノールへの依存や欲求の再燃に対する脆弱性は、エタノールによるエピジェネティックな応答での個人の違いによると考えられる。</p>		