

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-154	B-210	16-208	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
<p>Sir2/Sirt1 links acute inebriation to presynaptic changes and the development of alcohol tolerance, preference, and reward.</p> <p>Sir2/Sirt1 は急性酩酊状態とシナプス前変化やアルコール耐性、嗜好性、報酬効果の発達を関連づけている</p>			
執筆者			
Engel GL, Marella S, Kaun KR, Wu J, Adhikari P, Kong EC, Wolf FW.			
掲載誌			
J Neurosci. 2016; 36(19):5241-51. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0499-16.2016.			
キーワード			PMID:
エタノール、嗜癖性、ショウジョウバエ、転写性調節、サーチュイン			27170122
要旨			
<p>目的: エタノールの薬理的効果で、神経生理と行動における長期的な変化が生じる。これらの変化のいくつかは非適応性のものであり、アルコール乱用や依存を特徴づける行動上の変化をもたらす。急性の酩酊は、アルコール摂取を増加させる行動上の神経適応的な変化を生じ、エタノールによるエピジェネティックな様式による遺伝子発現での変化によって細胞および神経回路機能が変わると考えられている。エタノールはヒストンのアセチル化を著しく変化させ、ヒストンを脱アセチル化する転写因子であるサーチュインの Sir2/Sirt1 が、長期の薬物使用の報酬効果で重要であることが示されている。しかし、短期のエタノール曝露がどのように遺伝子発現での変化を生じるのか、神経系はどのような影響を受けるのか、などは不明である。本研究は、ショウジョウバエを用い、これらの点について検討した。</p> <p>方法: ショウジョウバエ (Fly) を用い、エタノールはエタノール含有蒸気で投与し、エタノールの耐性、嗜好性、報酬効果について測定した。タンパク質はウェスタンブロット法で、脳でのタンパク質発現は免疫染色法で解析した。また、遺伝子発現での変化についてトランスクリプトーム解析[細胞内の遺伝子発現状況を網羅的に解析する手法]を行った。</p> <p>結果: Fly の急性エタノール曝露(酩酊状態)は、キノコ体[昆虫の記憶や学習を司る中枢神経系]での Sir2 レベルを低下させ、ヒストン H3 のアセチル化を増加させた。キノコ体α/β葉の Sir2 を欠損している Fly (Sir2) はエタノール感受性と耐性での低下を示した。さらに、Sir2 ではエタノールの嗜好性が上昇していた。また、トランスクリプトーム解析で、シナプス小胞プール調節タンパク質のシナプシンを含む特異的なシナプス前分子の発現が、エタノールによって調節される Sir2 に依存していることが示された。シナプシン欠損 Fly (Syn⁹⁷) では、エタノールに対する感受性と耐性が低下していた。</p> <p>結論: 本研究の結果は、急性の酩酊状態による Sir2/Sirt1 の調節がキノコ体神経での転写を変え、このことが前シナプスの特性や神経応答を、エタノールの耐性や嗜好性、報酬効果を発達させる状態に変えていることを示している。キノコ体での Sir2 依存性の転写調節が、エタノールに対する Fly の行動応答を変える情報処理で重要であることが示唆される。</p>			