

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	16-248	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>		
A role for histone acetylation mechanisms in adolescent alcohol exposure-induced deficits in hippocampal brain-derived neurotrophic factor expression and neurogenesis markers in adulthood. ヒストンアセチル化の機序が、青年期のアルコール曝露でもたらされる成体期の海馬での脳由来神経栄養因子発現と神経新生の欠陥で果たしている役割		
<b>執筆者</b>		
Sakharkar AJ, Vetreno RP, Zhang H, Kokare DM, Crews FT, Pandey SC.		
<b>掲載誌</b>		
Brain Struct Funct. 2016; 221(9):4691-4703.		
<b>キーワード</b>		<b>PMID:</b>
アルコール、青年期、不安、脳由来神経栄養因子(BDNF)、海馬、ヒストン H3、神経新生		26941165
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b> 青年期での過剰な飲酒は、その後の生涯で発生する神経精神疾患の危険因子である。神経発達に貢献している重要でエピジェネティックな機序の一つにヒストンのアセチル化があり、その調節は、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)、ヒストンアセチル基転移酵素(HAT)、cAMP 応答配列結合タンパク質(CREB)結合タンパク質(CBP)、p300 によって行われている。青年期での間欠的アルコール(AIE)曝露で、不安行動や飲酒行動が生じ、脳由来神経栄養因子(BDNF)遺伝子のヒストン H3-リシン 9(K9)のアセチル化が障害されることが報告されている。しかし、AIEの長期効果が成体期の海馬 BDNF 発現や神経新生に対して影響を及ぼす際、HDAC や CBP 誘導 H3 アセチル化がどのような役割を果たしているのか分かっていない。本研究は、これらの点について検討した。</p> <p><b>方法:</b> Sprague-Dawley ラットを用い、出生後 28-41 日(PND28-41)の雄性ラットにエタノールを 2 日間隔で 2.0 g/kg を腹腔内投与し(AIE)、PND92 で試料を調製して解析を行った。不安行動は、明暗選択試験で解析した。神経細胞増殖はダブルコルチンと Ki-67 の免疫組織化学染色法で、H3-K9 のアセチル化は金免疫標識法で、HDAC 活性は比色定量法で測定した。BDNF 遺伝子プロモーター領域での H3-K9 の会合は、ChIP アッセイで解析した。BDNF exon 領域 mRNA は、in situ RT-PCR 法で測定した。</p> <p><b>結果:</b> AIE 曝露されたラットの成体期(AIE-Adu)の海馬では HDAC 活性が上昇し、CA1、CA2、CA3 領域での CBP と H3-K9 のアセチル化レベルが低下した。また、AIE-Adu 海馬の CA1 と CA3 領域における BDNF タンパク質および exon IV mRNA レベルは減少していた。さらに、AIE は成体期ラットで不安様行動を生じ、AIE-Adu 海馬の BDNF exon IV プロモーター領域の H3 アセチル化の減少が生じたが、HDAC 阻害剤トリコスタチン A(TSA)処置はこれらの変化を回復させた。同様に、AIE は成体期ラット海馬歯状回での神経細胞新生を阻害したが、この減少は TSA 処置で回復した。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、AIE 曝露は、HDAC の増加と CBP の低下を生じ、海馬の H3 アセチル化の低下をもたらすことを示している。さらに、このエピジェネティックな変化によって成体期の海馬の BDNF 発現が抑制され、神経新生が阻害されることが、AIE で誘発される成体期での不安やアルコール摂取などの行動障害に関与していると示唆される。</p>		