

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	20-208	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>			
Postnatal ethanol exposure activates HDAC-mediated histone deacetylation, impairs synaptic plasticity gene expression and behavior in mice. 出生後のマウスのエタノール曝露は HDAC-仲介性ヒストン脱アセチル化を活性化し、シナプス可塑性遺伝子発現と行動を障害する			
<b>執筆者</b>			
Shivakumar M, Subbanna S, Joshi V, Basavarajappa BS.			
<b>掲載誌</b>			
Int J Neuropsychopharmacol. 2020; 23(5):324-338. doi: 10.1093/ijnp/pyaa017.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD)、ヒストン、HDAC、アセチル化、エピジェネティクス、神経変性、脳発達			32170298
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> 妊娠期のアルコール消費は、出生後の小児の海馬や新皮質の機能不全などの神経障害を生じ、胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) での認知や記憶での障害をもたらす。しかし、これらの神経障害に関与する分子機序は明白でない。脳発達初期のエタノール (EtOH) 曝露によって、多くの脳領域でクロマチンの再構築が生じ、この変化が EtOH による脳障害の進展で重要な役割を果たしていることが示唆されている。DNA 関連ヒストン (Hst) タンパク質の翻訳後のアセチル化は、Hst アセチル基転移酵素 (HAT) と Hst 脱アセチル化酵素 (HDAC) の活性で調整されている。また、Hst アセチル化がシナプス可塑性や記憶形成で重要な遺伝子 (<i>Egr1</i>, <i>Arc</i>, <i>Bdnf</i>, <i>cFos</i>) の発現を調節している。一方、EtOH による神経変性へのカンナビノイド受容体 1 (CB1R) の関与が報告されている。これらのことから、Hst アセチル化の再構築が、出生後の EtOH で生じる神経行動の異常に関与している可能性があり、この点について、本研究は CB1R の関与を含めて検討した。</p> <p><b>方法:</b> C57BL/6J マウス (WT) と CB1R 欠損マウス (CB1R-KO) を使用した。出生後 7 日のマウスへ EtOH (1.0, 2.5 g/kg) を皮下投与し (PEE)、投与後 0-24 時間で解析を行った。海馬と新皮質のタンパク質の変化は免疫ブロット法で測定した。また、脳組織は、脳切片を調製して免疫組織化学的に解析した。HDAC と <i>Egr1</i> あるいは <i>Arc</i> との相互作用は ChIP アッセイで測定した。マウスの行動は、Y 字型迷路試験 (空間記憶)、新奇物体認識試験 (認知記憶)、社会認識試験で評価した。海馬での LTP は海馬切片を電気生理学法で解析した。mRNA は qRT-PCR 法で測定した。</p> <p><b>結果:</b> PEE は、成熟神経細胞のカスパーゼ-3 (CC3) [神経変性マーカー] を活性化し、HDAC1-3 レベルを増加し、Hst 3 (H3) と 4 (H4) のアセチル化を低下させ、シナプス可塑性遺伝子 (<i>Bdnf</i>, <i>cFos</i>, <i>Egr1</i>, <i>Arc</i>) の発現を抑制した。また、<i>Egr1</i> と <i>Arc</i> 発現の ChIP 解析は、両遺伝子プロモーター領域での HDAC レベルの PEE による増加を示した。PEE 前の HDAC 阻害剤トリコスタチン A (TSA) の投与は、H3/H4 アセチル化の低下を回復し、CC3 の活性化を阻止した。PEE 前の CB1R の拮抗 (SR141716A) あるいは CB1R-KO による CC3 産生の阻害で、エピジェネティックな機序 (H3/H4 脱アセチル化) による <i>Egr1</i> と <i>Arc</i> 発現の低下が抑制された。また、PEE 前の TSA の投与は、PEE による <i>Egr1</i> と <i>Arc</i> の発現低下と、成体マウス (P90) での神経行動障害をエピジェネティックな再構築を介して阻止した。さらに、成体マウスの 3 日間の TSA 投与は、PEE による行動障害を軽減した。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、CB1R/HDAC が仲介するエピジェネティック [H3/H4 脱アセチル化] な再構築が遺伝子発現を妨害し、FASD に関連した認知機能不全で重要であることと、EtOH で生じるエピジェネティックな再構築は Hst アセチル化の復元で回復することを示している。</p>			