

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	21-209	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
<p>Transcriptomics identifies STAT3 as a key regulator of hippocampal gene expression and anhedonia during withdrawal from chronic alcohol exposure. トランスクリプトミクスによる慢性アルコール曝露後離脱期の海馬遺伝子発現と快感消失症の主要制御因子としての STAT3 の同定</p>			
執筆者			
Chen WY, Chen H, Hamada K, Gatta E, Chen Y, Zhang H, Drnevich J, Krishnan HR, Maienschein-Cline M, Grayson DR, Pandey SC, Lasek AW.			
掲載誌			
Transl Psychiatry. 2021; 11(1):298. doi: 10.1038/s41398-021-01421-8.			
キーワード			PMID:
アルコール使用障害 (AUD)、離脱、海馬、STAT3、RNA-Seq、anhedonia トランスクリプトミクス			34016951
要旨			
<p>目的: アルコール使用障害 (AUD) には併存症として高い頻度でうつを伴う。慢性アルコール摂取からの離脱は、不安や快感消失症 (anhedonia)、うつ状態を引き起こす。これらの精神的状態は禁酒の達成には有害で、アルコール飲酒に対する再燃の危険性上昇と関連している。アルコール離脱関連うつ状態をもたらす分子機序を理解することが、これらの併存症を治療する新たな薬物の開発で重要である。海馬は感情調節や認知に関与するアルコール感受性の脳領域である。本研究は、アルコール離脱関連うつ様行動に関与する重要な情報伝達経路を発見する目的で、ラット慢性アルコール摂取離脱期 (CAB-WD) の海馬の RNA-Seq 解析を行った。データは、共通の基本的な調節機序と推測される共発現遺伝子モジュール [遺伝子群] を同定するため、加重遺伝子共発現ネットワーク解析 (WGCNA) で評価した。</p> <p>方法: 雄性 Sprague-Dawley 系ラットとヒト AUD 患者死後脳海馬を用いた。ラットの慢性エタノール (EtOH) 処置は、Lieber-DeCarli 液体飼料 (EtOH 9%) を 22 日間投与して行い、EtOH 処置後 24 時間 EtOH を除去して離脱を行った。処置後、ラットから脳を採取し、背側海馬を調製して解析を行った。海馬の遺伝子は RNA-Seq と WGCNA で解析し、リン酸化 STAT3 (pSTAT3) と遺伝子との相互作用は ChIP アッセイで解析した。組織タンパク質は免疫組織化学的に評価した。ラットの行動評価は、ショ糖嗜好性試験で行った。タンパク質はウエスタンブロット法で、mRNA は qPCR 法で測定した。</p> <p>結果: ラットの CAB-WD で増加したモジュール 1 のハブ遺伝子 [遺伝子ネットワーク上で多数の遺伝子と結合する遺伝子] の 1 つは免疫遺伝子発現の調節因子である転写因子 <i>Stat3</i> であった。また、STAT3 の総量および pSTAT3 のタンパク質レベルも CAB-WD の海馬で増加し、さらに、pSTAT3 結合はモジュール 1 遺伝子の <i>Gfap</i>、<i>Tnfrsf1a</i>、<i>Socs3</i> で多かった。また、pSTAT3 とその標的遺伝子がヒト AUD 患者死後脳海馬で増加していた。離脱期での STAT3 活性化と行動との関連性について、ラットに STAT3 阻害剤 Stattic (50 mg/kg) を投与し、ショ糖嗜好性を指標に快感消失症を評価した結果、STAT3 阻害はアルコール離脱による快感消失症を軽減した。</p> <p>結論: トランスクリプトミクス解析を行った結果から、CAB-WD の快感消失症に関与する重要な転写調節因子として STAT3 が同定された。アルコール離脱期ラットやヒト AUD 患者の海馬では STAT3 情報伝達が活性化しており、STAT3 は AUD 併存症やうつの治療標的となることが示唆される。</p>			