研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-142	B-210	21-264	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Neurobeachin, a promising target for use in the treatment of alcohol use disorder.
ニューロビーチンはアルコール使用障害の治療で有望な標的である

執筆者

Cuzon Carlson VC, Aylwin CF, Carlson TL, Ford M, Mesnaoui H, Lomniczi A, Ferguson B, Cervera-Juanes RP.

掲載誌

Addict Biol. 2022; 27(1):e13107. doi: 10.1111/adb.13107.

キーワード	PMID:
ニューロビーチン、アルコール使用障害、DNA メチル化、側坐核、転写	34699111

要　旨

目的：慢性的で有害な大量飲酒はアルコール使用障害（AUD）発症の危険性を増加させる。AUD のより効果的な薬物療法の進展には、大量飲酒の危険性を促進する分子機序の理解が必要とされる。我々は、ゲノムワイドバイサルファイトシーケンス法（GWBS）［亜硫酸水素ナトリウムを利用した DNA メチル化の解析法］を使用して、エタノール投与アカゲザルの側坐核核部（NAcC）DNA メチル化を解析し、大量飲酒と非大量飲酒アカゲザルで、NAcC の DNA メチル化（DNAm）情報が異なっていることを報告した。異なっていた DNAm 領域（DMR）の一つはニューロビーチン（NBEA、neurobeachin）の遺伝子（*NBEA*）内に局在し、大量飲酒アカゲザルではメチル化が増加していた。NBEA はキナーゼアンカータンパク質で、イオンチャネル型グルタミン酸受容体とGABA 受容体の輸送やリサイクルに関与している。これらのことから、アルコールに関連した NBEA の DNAm 状態は遺伝子発現を変化させ、大量エタノール飲酒に関連している興奮－抑制不均衡に関与していることが推測される。本研究は、これらの点について検証した。

方法：アカゲザルは 4%エタノール（$^{w}/_{v}$）を 22 時間/日、12 ヶ月投与し、脳標本を採取し解析を行った。ヒト NAcC 組織は AUD 患者死後脳を使用した。アカゲザルとヒトの NAcC DNAm は GWBS で解析した。動物実験には C57BL/6J マウスを使用し、エタノールは暗期飲酒法（DID）と間欠的 2 ボトル選択法（IA2BC）で投与した。NAcC の神経活動は、マウスから脳切片を調製してホールセルパッチクランプ法で解析した。

結果：アカゲザル *NBEA* の DNAm 率は 12 ヶ月間の平均エタノール摂取量と相関していた。さらに、ヒト NAcC の解析で、アカゲザルと同様の *NBEA* DMR が認められ、アルコール依存症者では DNAm が増加していた。IA2BC マウスで *NBEA* の RNA 干渉による発現抑制でエタノール消費は変化なかったが、しかし、エタノール嗜好性の上昇が生じた。エタノール離脱後のマウス切片のホールセルパッチクランプ法による解析結果から、*NBEA* 欠損で自発性抑制性シナプス後電流での変化はなかったが、自発性興奮性シナプス後電流振幅の増加が生じ、このことはグルタミン酸受容体輸送における NBEA の役割を示唆している。

結論：本研究の結果は、NBEA はアルコール使用の嗜好性（アルコールの大量使用の危険性）と慢性エタノール摂取行動の調節に関与していることを示唆している。*NBEA* 遺伝子に関する研究は、アルコール乱用の機序やアルコール連用と他の生理系その相互作用を理解することにつながるものである。