

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-142	21-266	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Paternal alcohol exposure reduces acquisition of operant alcohol self-administration and affects <i>Bdnf</i> DNA methylation in male and female offspring. 父親のアルコール曝露は雄性および雌性出生仔のオペラントアルコール自己投与の獲得を低下させ <i>Bdnf</i> DNA メチル化に影響を与える		
執筆者		
Nieto SJ, Haile CN, Quave CB, Harding MJ, Nielsen DA, Meisch RA, Kosten TA.		
掲載誌		
Addict Biol. 2022; 27(1):e13078. doi: 10.1111/adb.13078.		
キーワード		PMID:
エピジェネティクス、オペラント条件付け、受胎前、強化効果、性差		34363290
要旨		
<p>目的: アルコール使用障害 (AUD) の家族性伝達は、遺伝的要因と環境要因を反映する。親が AUD の子供ではアルコールの運動障害効果やストレス活性化効果に対して低い感受性と、AUD の高い危険性を示す。齧歯類でも、父親のアルコール曝露は雄性生殖細胞を通じて伝達されるエピジェネティックな修飾を介して出生仔に影響し、マウスの出生仔でアルコール感受性の変化が示されている。しかし、これまでにラットで、アルコール曝露父親の出生仔のアルコール強化効果に対する感受性の変化は検討されていない。本研究は、ラットで出生仔のオペラントアルコール自己投与の獲得に対する父親のアルコール曝露の影響について検討した。</p> <p>方法: 雄性および雌性 Wistar ラットを使用した。雄性ラット(父親)へ交配前に慢性間欠的エタノール蒸気曝露(16 時間/日、5 日/週)、6 週間を行い、出生仔(生後 75 日)のアルコール(2.5-10%)自己投与の獲得をオペラント(FR1)条件付け法で評価した。また、父親と出生仔から精子、側坐核(NAc)、内側前頭前皮質(mPFC)を採取し、<i>Bdnf</i> (BDNF 遺伝子)プロモーター領域の DNA メチル化を直接シーケンス法で測定した。</p> <p>結果: アルコール非負荷対照父親(C-sired)の出生仔と比べて、アルコール負荷父親(A-sired)の出生仔のオペラント条件付けレバー押し頻度は低く、アルコール摂取量が少なかった。A-sired では、NAc の <i>Bdnf</i> DNA メチル化レベルが低く、mPFC では高かった。出生仔で同様の変化は認められなかったが、A-sired の雄性ならびに雌性出生仔では、C-sired の出生仔と比べて、異常な NAc <i>Bdnf</i> DNA メチル化様式が観察された。</p> <p>結論: 本研究の結果は、受胎前の父親のアルコール曝露は世代を超えた結果をもたらし、伝達されたエピジェネティックマーク[遺伝子発現の指標となるエピジェネティック修飾]の結果、出生仔でアルコールの初期強化効果の低下(アルコール抵抗性表現型)が生じることを示唆している。一方、出生仔で見られた報酬関連回路(NAc)の <i>Bdnf</i> メチル化の調節不全様式は、父親で観察された変化とは異なっていた。</p>		