研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	21-268	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

The histone methyltransferase G9a mediates stress-regulated alcohol drinking.
ヒストンメチル基転移酵素 G9a はストレス調節性アルコール摂取を仲介している

執筆者

Anderson EM, Lopez MF, Kastner A, Mulholland PJ, Becker HC, Cowan CW.

掲載誌

Addict Biol. 2022; 27(1):e13060. doi: 10.1111/adb.13060.

キーワード	PMID:
アルコール使用障害 AUD、側坐核、エピジェネティック、UNC0642	34013595

要　旨

目的：アルコール使用障害（AUD）は、慢性的な再燃性疾患で、ストレスや不安に関連した障害などの神経精神疾患と部分的に併存することから、その治療が困難となっている。さらに、アルコールのような乱用物質の慢性使用は、脳のストレス応答系の調節不全で生じるストレス障害の持続をもたらす。しかし、これらの持続的な変化を生じる機序は不明である。エピジェネティックスが AUD や物質使用障害の多様な症状に関与する脳機能の持続的な変化を生じる機序として推定される。エピジェネティックな酵素であるヒストンメチル基転移酵素 G9a は、ヒストン H3 のリジン 9 をメチル化（H3K9me2）し、側坐核（NAc）で物質使用障害に関連した多様な行動を調節している。本研究は、マウスの慢性アルコール曝露で生じるアルコール消費の上昇やストレスによるアルコール摂取における NAc G9a の役割と調節について検討した。

方法：雄性 C57BL/6J マウスを使用して、慢性間欠的にエタノール蒸気（CIE）を 16 時間/日、4 日/週、5 週間曝露し、NAc と背側線条体を調製して解析を行った。アルコール摂取量は CIE 曝露後、2 ボトル選択的アルコール摂取（4 週間）から評価した。ストレス関連アルコール摂取量は、ラット汚染ケージ臭を捕食動物臭（predator odor）ストレスとして使用して測定した。NAc G9a の低下処置は shRNA の脳室内投与による RNA 干渉で行った。mRNA は qPCR 法で、タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。

結果：CIE 処置で、NAc G9a の mRNA とタンパク質のレベル、ならびに H3K9me2 レベルが減少し、アルコール摂取量と負の相関が認められた。一方、これらの変化は背側線条体では見られなかった。RNA 干渉による NaC G9a の減少は、自発的アルコール摂取の基礎レベルや、CIE 曝露で生じたアルコール摂取の増加に対して効果なかったが、しかし、G9a はストレス調節性エタノール摂取の変化（κ-オピオイド受容体の U550,488 による活性化で生じたアルコール摂取の亢進と捕食動物臭ストレスによるアルコール摂取の減少）に必要とされた。さらに、マウスへの G9a 阻害剤 UNC0642 の慢性投与（5 mg/kg、2 週間）でストレスによるアルコール摂取の亢進が遮断された。

結論：本研究の結果は、CIE 曝露したマウスで、NAc の G9a と H3K9me2 のレベルが低下するが、背側線条体では変化のないことを示し、他の乱用物質と同様に、慢性アルコール使用は G9a レベルの NAc 選択的な低下を生じ、ストレス調節性アルコール摂取の制限に関与していることを示唆している。G9a の薬理的阻害は、AUD 再燃の主要な引き金となるストレスによるアルコール摂取の新たな治療的手法になると考えられる。