

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	22-247	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Unraveling the epigenomic and transcriptomic interplay during alcohol-induced anxiolysis. アルコールによる抗不安効果でのエピゲノミクスとトランスクリプトミクスの相互作用の解明			
執筆者			
Krishnan HR, Zhang H, Chen Y, Bohnsack JP, Shieh AW, Kusumo H, Drnevich J, Liu C, Grayson DR, Maienschein-Cline M, Pandey SC.			
掲載誌			
Mol Psychiatry. 2022; 27(11):4624-4632. doi: 10.1038/s41380-022-01732-2.			
キーワード			PMID:
アルコール使用障害 AUD、抗不安、ATAC-seq、扁桃体、クロマチン			36089615
要旨			
<p>目的: 抗不安や多幸感などのアルコール摂取の肯定的な効果は、アルコール使用障害 (AUD) の発症と維持で重要な要因であると考えられる。扁桃体の神経回路は不安行動の調節に関与し、エタノール (EtOH) の行動効果や分子効果を仲介する活動中心として働いている。また、EtOH 曝露の行動効果は、複雑なエピジェネティック調節の下にあることが示されている。しかし、急性 EtOH 曝露後、扁桃体でクロマチン (CHM) の再構築からトランスクリプトミクス [遺伝子発現全体像] での変化を誘導する機序は分かっていない。本研究は、ATAC-seq (Assay for Transposase-Accessible Chromatin とハイスループットシーケンシング [オープン CHM 構造を選択的に検出・シーケンスすることで CHM への接近性を解析する方法]) と RNA-seq を使用して、急性 EtOH の抗不安効果の基礎を成すエピゲノミクスとトランスクリプトミクスでの変化を検討した。</p> <p>方法: Sprague-Dawley 系ラットを使用し、急性 EtOH 処置は 1 g/kg を腹腔内投与して行い、慢性 EtOH 処置は Lieber-DeCarli 液体飼料 (EtOH 9% v/v) を 16 日間投与した。処置後、脳 (扁桃体、分界条床核、背側海馬) を採取し生化学的検索を行った。CHM 構造は ATAC-seq 法で、遺伝子発現変化は RNA-seq 法で解析した。遺伝子ネットワークの解析は Ingenuity Pathway Analysis で行った。不安行動は高架十字迷路 (EPM) 試験で評価した。mRNA は qPCR 法で測定した。</p> <p>結果: 急性 EtOH 処置 1 時間後、ラットの EPM 試験で抗不安様行動が認められた。ATAC-seq の結果は、急性 EtOH 曝露後、CHM は開放状態あるいは転写許容状態 (permissive) となり、このことは、扁桃体のトランスクリプトミクスでの変化と関連していた。急性 EtOH 曝露で変化する候補遺伝子として低酸素誘導因子 3、α サブユニット (<i>Hif3a</i>) を同定し、<i>Hif3a</i> は開放 CHM 領域を持ち、これらの領域でヒストンアセチル化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] の増加と DNA メチル化の減少が関連していた。扁桃体 <i>Hif3a</i> mRNA レベルは急性 EtOH 曝露で増加したが、しかし、慢性 EtOH 曝露後の離脱で減少した。RNA 干渉 (siRNA) による扁桃体中心核の <i>Hif3a</i> 発現低下で、急性 EtOH による <i>Hif3a</i> mRNA の増加は抑制され、抗不安効果は阻止された。</p> <p>結論: 本研究は、急性 EtOH 曝露で生じる扁桃体のエピゲノミクスおよびトランスクリプトミクスでの変化と、関連する候補遺伝子として <i>Hif3a</i> を同定した。本研究の結果は、急性 EtOH 曝露後、扁桃体における CHM 接近性とトランスクリプトミクス特性の変化が抗不安効果の基礎にあることや <i>Hif3a</i> と EtOH 関連不安行動との連関の重要性を示している。これらの分子過程の変化は、負の感情状態や AUD の進展に関連した扁桃体のプライミングを生じることが示唆される。</p>			