

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-142	B-210	22-269	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Chronic voluntary alcohol consumption alters promoter methylation and expression of <i>Fgf-2</i> and <i>Fgfr1</i> . 慢性自発的アルコール消費は <i>Fgf-2</i> と <i>Fgfr1</i> のプロモーターメチル化と発現を変化させる			
執筆者			
Herburg L, Rhein M, Kubinski S, Kefalakes E, Levin Greenwald M, Gielman S, Barak S, Frieling H, Grothe C.			
掲載誌			
Int J Mol Sci. 2023; 24(4):3336. doi: 10.3390/ijms24043336.			
キーワード			PMID:
アルコール、依存、エピジェネティック変化、FGF-2、FGFR1、中脳辺縁系			36834747
要旨			
<p>目的: マウスで、急性アルコール(Alc)処置が腹側線条体の FGF-2 (fibroblast growth factor 2) 遺伝子 <i>Fgf-2</i> とその標的 FGFR1 (fibroblast growth factor receptor 1) 遺伝子 <i>Fgfr1</i> を増加することが報告され、さらに、FGF-2 と FGFR1 が Alc 摂取行動を促進することが示されている。しかし、Alc 消費や嗜癖行動に対して FGF-2/FGFR1 系が影響を与える機序は分かっていない。また、Alc 嗜癖性行動の進展に神経栄養因子をコードする遺伝子のエピジェネティックな調節が関与していることが示唆されているが、Alc 嗜癖での <i>Fgf-2</i> と <i>Fgfr1</i> のエピジェネティックな調節の機序も良く分かっていない。これらの観点から、本研究は、Alc 摂取と離脱の <i>Fgf-2</i> と <i>Fgfr1</i> の DNA メチル化への影響とこれらの遺伝子の mRNA 発現との関連について検討を行った。</p> <p>方法: C57BL/6J マウスを使用した。マウスへのエタノール投与は間欠的 20%エタノール 2 ボトル選択的投与法で 6 週間行った。処置後、脳領域を採取し、解析を行った。遺伝子メチル化の検索は、CpG 関連シトシン [DNA のメチル化はほとんどシトシンで生じる] のメチル化を Epigenetic Sequencing Methylation Analysis Software を用いて行った。CpG メチル化が変化した転写因子の予測は Factorbook service データベースを使用して行った (in silico 分析)。mRNA は qRT-PCR 法で測定した。</p> <p>結果: 自発的 Alc 摂取でマウス背外側線条体 (DLS)、背内側線条体 (DMS)、側坐核 (NAc) の <i>Fgf-2</i> プロモーター CpG アイランドシトシンで低メチル化が、一方、前頭前皮質 (PFC)、NAc、DLS、腹側被蓋野 (VTA) ではシトシン高メチル化が見られた。In silico 分析で、変化したシトシンメチル化部位はいくつかの転写因子 (ATF3, EGR1, E2F1, SP1, YY1) の結合モチーフと一致することが示された。また、Alc 摂取でマウス PFC と DLS で <i>Fgfr1</i> プロモーターの高メチル化が見られた。In silico 分析で、変化した <i>Fgfr1</i> プロモーター CpG アイランドメチル化はいくつかの転写因子 (SP1, ZNF460, NFE2) 結合モチーフに影響を及ぼすことが示された。Alc 負荷マウスで、<i>Fgf-2</i> と <i>Fgfr1</i> の遺伝子発現は報酬系回路に関与する背内側線条体で減少していた。</p> <p>結論: 本研究は、マウスの慢性 Alc 消費で <i>Fgf-2</i> と <i>Fgfr1</i> のプロモーターの特異的メチル化と相関した <i>Fgf-2</i> と <i>Fgfr1</i> の mRNA 発現について in vivo で検討した初めてのものである。本研究の結果は、<i>Fgf-2</i> と <i>Fgfr1</i> の mRNA 発現とメチル化パターンの両方が Alc によって変化することと、さらに、これらの変化は脳報酬系領域に特異的であることを示している。</p>			