

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-142	B-210	24-290	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>			
Decreased voluntary alcohol intake and ventral striatal epigenetic and transcriptional remodeling in male Acss2 KO mice. Acss2 欠損雄性マウスにおける自発的アルコール摂取の減少と腹側線条体のエピジェネティックおよび転写の再構築			
<b>執筆者</b>			
Egervari G, Donahue G, Cardé NAQ, Alexander DC, Hogan C, Shaw JK, Periandri EM, Fleites V, De Biasi M, Berger SL.			
<b>掲載誌</b>			
Neuropharmacology. 2025; 265:110258. doi: 10.1016/j.neuropharm.2024.110258.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
アルコール、Acss2、エピジェネティクス、ヒストンアセチル化、腹側線条体			39653249
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> 代謝-エピジェネティック相互作用は急性アルコール曝露やアルコール使用障害(AUD)などで、脳でのアルコールに関連する転写変化を調節する重要な経路として明らかになりつつある。最近我々は、この相互作用が神経細胞で核とクロマチンに結合する代謝酵素のアセチル-CoA 合成酵素 2(Acss2) で仲介されていることを示した。Acss2 を欠損しているマウスは、脳でヒストンへのアルコール由来酢酸の供給ができず、エタノール報酬に対して条件づけ場所嗜好性を示さない。一方、ヒトのアルコール消費に類似する、動物での自発的アルコール摂取におけるこの経路の役割は不明である。本研究はこの点について検討を加えた。</p> <p><b>方法:</b> 雄性および雌性 Acss2 欠損マウス、C57BL/6J マウス(WT)を使用した。マウスへのエタノール(15%)の投与は 2 ボトル選択暗期投与方法(DID-2BC)で 4 日間行い、第 2 週目は 1 ボトルでエタノールのみを投与した(DID-1B)。その後、マウスから血液と脳を採取して解析を行った。また、エタノールとは別にシヨ糖あるいはキニーネを 2 ボトル選択法で投与して嗜好性を評価した。脳の転写応答は RNA-seq 法/発現変動遺伝子(DEG)解析/GO 解析で分析した。ヒストンアセチル化(H3K27ac)は ChIP-seq 法で解析した。</p> <p><b>結果:</b> DID-1B 投与期で、Acss2 欠損マウスは WT と比べてアルコール摂取量が少なく、この効果は主として雄性マウスで観察され、性特異性を示した。アルコールと薬物使用に関与する脳の重要な領域(腹側線条体、背側線条体、腹側および背側海馬、大脳皮質、前頭前皮質、扁桃体)のゲノムワイド転写解析で、飲酒後に WT と Acss2 欠損マウスの全ての脳領域で Acss2 発現は減少し、Acss2 欠損雄性マウス腹側線条体での遺伝子発現差異(DEG)が最も顕著で、多くは発現が減少していた。アルコール摂取行動での差異と同様に、転写の調節不全は雌性マウスと比べて雄性マウスでより顕著であった。さらに、RNA-seq の結果から、これらの遺伝子発現の変化は WT と比べて Acss2 欠損マウスで腹側線条体ヒストンアセチル化(H3K27ac)の減少と関連していた。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、ACSS2 は特に雄性で、自発的アルコール摂取での腹側線条体のエピジェネティックおよび転写変化の統合的な制御において、ヒストンアセチル化の低下を介して重要な役割を果たしていることを示唆している。このことから、この経路を標的とすることは AUD の有望な新しい治療手段となる可能性がある。</p>			