

研究・調査報告書

| 分類番号 | 報告書番号 | 担当 |
|---|--------|----------------|
| B-210 | 23-277 | 元高崎健康福祉大学 八田慎一 |
| 題名(原題/訳) | | |
| <p>Transcriptional dysregulation of cholesterol synthesis underlies hyposensitivity to GABA in the ventral tegmental area during acute alcohol withdrawal. コレステロール合成の転写調節不全が急性アルコール離脱期での腹側被蓋野の GABA に対する感受性低下の基礎をなしている</p> | | |
| 執筆者 | | |
| You C, Krishnan HR, Chen Y, Zhang H, Drnevich J, Pinna G, Guidotti A, Glover EJ, Lasek AW, Grayson DR, Pandey SC, Brodie MS. | | |
| 掲載誌 | | |
| Biol Psychiatry. 2024; 95(3):275-285. doi: 10.1016/j.biopsych.2023.07.018. | | |
| キーワード | | PMID: |
| エタノール、腹側被蓋野、ドパミン神経細胞、エピジェネティクス、GABA | | 37562519 |
| 要旨 | | |
| <p>目的: 腹側被蓋野(VTA)は依存の進展や維持で重要なドパミン作動性の脳領域である。慢性アルコール曝露からの離脱で VTA の機能低下が生じ、これには不安、快感消失症(anhedonia)、易刺激性、筋硬直、痛覚過敏などの陰性症状が伴っている。また、慢性エタノール曝露(CEB)からの離脱期で GABA に対する VTA 神経細胞の応答はエピジェネティックな機序を介して低下することが示唆されている。CEB 後の VTA で生じている細胞や分子レベルの神経適応を同定することは、離脱症状で VTA が関与している機序の理解につながる。本研究は、全ゲノムトランスクリプトミクス法を用いて、CEB 後離脱期の VTA の GABA 感受性低下の分子機序について検討した。</p> <p>方法: 雄性 Sprague-Dawley ラットを使用した。ラットへのエタノール処置は Lieber-DeCarli 液体飼料(エタノール 9%)で 15 日間投与し、24 時間離脱した。その後、脳切片を調製して、コレステロール(Chol)合成関連遺伝子(<i>Fdps</i>, <i>Fdft1</i>, <i>Idi1</i>, <i>Mvd</i>) mRNA 発現の変化を qPCR 法、RNA シークエンス法、ChIP アッセイで解析した。RNA シークエンスで変化した共発現遺伝子に関連する分子は加重遺伝子共発現ネットワーク解析(WGCNA)で解析した。VAT の神経活動は電気生理学法で解析した。脳切片の <i>Mvd</i>[メバロン酸経路関与酵素で Chol 合成に関与する]の欠損は RNA 干渉(siRNA)で行った。Chol 合成の薬理的阻害にはリセドロン酸を使用した。</p> <p>結果: 慢性アルコール曝露後離脱で変化した遺伝子の WGCNA の結果は、Chol 合成経路に関連した遺伝子の減少を示した。さらに、qPCR 法による解析で、<i>Fdps</i>, <i>Fdft1</i>, <i>Idi1</i>, <i>Mvd</i> 発現の減少が認められた。ChIP アッセイで、これらの遺伝子の転写調節領域でアセチル化 H3K27 レベルの低下が示された。これらと一致して、離脱期で VTA Chol レベルは低下した。VTA 脳切片の電気生理学で観察された離脱期の GABA 感受性低下は、外因性 Chol の添加で正常化した。さらに、エタノール未処置ラット VTA 切片の Chol 合成阻害(リセドロン酸)で GABA 感受性の低下が生じたが、これは外因性 Chol の添加で回復した。VTA 切片の <i>Mvd</i> の欠損で、VTA 神経細胞の GABA 感受性の低下が生じた。</p> <p>結論: 本研究は、初めて、離脱による脳 Chol の変化と神経伝達との関係について示した。本研究の結果は、CEB 後の離脱が、Chol 合成酵素の転写調節の変化を介した Chol レベルの低下によって、離脱期の VTA 神経細胞の GABA 感受性低下を促進することを示している。脳 Chol の増加は、慢性アルコール曝露の有害効果を改善する治療的介入の新たな手段となると考えられる。</p> | | |