

研究・調査報告書

| 分類番号 | | 報告書番号 | 担当 |
|---|-------|--------|----------------|
| B-142 | B-900 | 23-279 | 元高崎健康福祉大学 八田慎一 |
| 題名(原題/訳) | | | |
| Molecular mechanisms involved in alcohol craving, IRF3, and endoplasmic reticulum stress: a multi-omics study. アルコール渴望、IRF3、小胞体ストレスに関与する分子機序:マルチオミクス研究 | | | |
| 執筆者 | | | |
| Ho MF, Zhang C, Moon I, Tuncturk M, Coombes BJ, Biernacka J, Skime M, Oesterle TS, Karpyak VM, Li H, Weinshilboum R. | | | |
| 掲載誌 | | | |
| Transl Psychiatry. 2024; 14(1):165. doi: 10.1038/s41398-024-02880-5. | | | |
| キーワード | | | PMID: |
| アルコール渴望、抗渴望薬、iPSC、IRF3、ER ストレス | | | 38531832 |
| 要旨 | | | |
| <p>目的:アルコール使用障害(AUD)は世界中で蔓延している物質使用障害である。アルコールへの渴望は AUD の主要な症状で、アルコール再燃に関係している。AUD の薬物治療でアカンプロサート(ACA)とナルトレキソン(NAL)が抗渴望薬として使用されているが、しかし、これらの抗渴望薬の分子機序は十分には分かっていない。本研究は、AUD 患者由来 iPSC モデルを利用して、アルコール渴望に関連した機序を同定するため、抗渴望薬を分子プローブとして検討した。渴望と抗渴望薬の病態生理を iPSC 由来アストロサイト(AST)と次世代シーケンシングを使用して機能ゲノム解析を行った。</p> <p>方法:AUD 患者末梢単核細胞(PBMC)から iPSC を調製し、さらに iPSC を AST(iPSC-AST)に分化させて使用した。細胞のエタノール処置は 25 mM を 7 日間行い、ACA (5 μM)と NAL (30 nM) はエタノールと同時に投与した。iPSC-AST の遺伝子発現は RNA-seq 法、発現差異解析(DEG)、遺伝子セットエンリッチメント解析(GSEA)で評価した。また、iPSC-AST のクロマチン接近可能性(CHMA)は ATAC-Seq で、結合転写因子はモチーフエンリッチメント法で、転写因子結合は ChIP アッセイで解析した。iPSC-AST 組織は免疫蛍光組織化学法で評価した。ER ストレスは XBP1 タンパク質を基に測定した。</p> <p>結果:治療前にアルコール渴望強度が高かった AUD 患者の PBMC で行った RNA-seq 解析の結果は、アルコール渴望と炎症関連経路との高い関連性を示した。iPSC-AST のエタノールと ACA の処理で共通の遺伝子での変化が見られ、その変化は反対方向であった。エタノールと抗渴望薬に対する応答で誘導された iPSC-AST の CHMA と遺伝子発現のゲノムワイド解析の結果、クロマチン接近領域での IRF3(インターフェロン調節因子 3)結合モチーフが同定され、ChIP アッセイでクロマチンとの結合が確認された。iPSC-AST のエタノール処置で、IRF3 の活性化が認められ、この活性化はエタノールによる小胞体(ER)ストレスと関連し、ER ストレスが抗渴望薬で減弱することから、抗渴望薬の標的は ER ストレスである可能性が示唆された。さらに、IRF3 を siRNA で減少させた iPSC-AST の抗渴望薬処置で、ER ストレスが低下した。</p> <p>結論:本研究の結果は、IRF3 はエタノールによる ER ストレスに関与している転写因子で、その効果は抗渴望薬で抑制されることを示し、抗渴望薬の標的は ER ストレスであることを示唆している。本研究の機能ゲノム解析の結果は、渴望、ER ストレス、IRF3 の関連性と抗渴望薬の作用を示唆するものである。</p> | | | |