

研究・調査報告書

報告書番号	担当
1 4 6	札幌医科大学医学部薬理学講座
題名 (原題/訳)	
Partial deletion of the cAMP response element-binding protein gene promotes alcohol-drinking behaviors. cAMP 応答要素結合蛋白質遺伝子の部分的欠損はアルコール飲酒行動を促進する	
執筆者	
Pandey SC, Roy A, Zhang H, Xu T.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
J Neurosci. 24(21): 5022-5030 (2004)	
キーワード	
アルコール嗜好性、ニューロペプチド Y、脳由来神経成長因子、マウス、CREB	
要 旨	
<p> cAMP 応答要素結合蛋白質 (CREB) 遺伝子転写因子は薬物依存行動に関連したシナプス可塑性に関与していることが示されている。しかし、アルコール飲酒行動における CREB 遺伝子の根本的な役割については良く知られていない。本研究は CREB 特定遺伝子 (α および δ) 破壊の結果、CREB のハプロ不全となっているマウスを用いてアルコール飲酒行動について検討した。CREB-ハプロ不全 (+/-) マウスは同腹の正常型マウス (++) と比較してエタノールに対して高い嗜好性を示し、対照に用いたショ糖溶液では嗜好性の違いは見られなかった。CREB 遺伝子転写因子の機能的な変化についてはリン酸化 CREB (p-CREB) や cAMP によって誘導されるニューロペプチド Y (NPY) と脳由来神経成長因子 (BDNF) の発現を測定することで検討した。α と δ の CREB 遺伝子の除去は、CREB 欠損マウス (+/-) の脳で総 CREB ならびに p-CREB 蛋白量、NPY と BDNF の発現レベルを有意に減少した。CREB 欠損マウス (+/-) はより多くの不安様行動を示し、また正常マウスでは急性エタノール暴露によって抗不安効果が生じ、扁桃体中心核、内側核で p-CREB や NPY の蛋白レベルを有意な上昇が生じた。急性エタノールによる p-CREB と NPY の蛋白レベルの上昇は扁桃体外側核では見られなかった。CREB 欠損マウスでのエタノールの急性投与による効果は正常マウスに比べて減弱していた。これらの結果は CREB 遺伝子のハプロ不全がアルコール飲酒行動の促進に関連していることを初めて直接的に示したものである。さらに、CREB ハプロ不全マウスで見られた飲酒行動や不安様行動 (の亢進) は、これらのマウス脳での NPY や BDNF の発現低下と関連していると考えられる。 </p>	