

研究・調査報告書

報告書番号	担当
1 8 8	独立行政法人酒類総合研究所
題名 (原題/訳)	
<p>Chronic ethanol consumption impairs the circadian rhythm of pro-opiomelanocortin and period genes mRNA expression in the hypothalamus of the male rat.</p> <p>慢性的なエタノール消費はオスラットの視床下部における pro-opiomelanocortin 遺伝子と period 遺伝子の mRNA 発現の日内変動を損ねる</p>	
執筆者	
Chen CP, Kuhn P, Advis JP, Sarkar DK.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
J Neurochem. 2004 Mar;88(6):1547-54.	
キーワード	
慢性的エタノール消費、概日時計、視床下部、遺伝子発現、period、pro-opiomelanocortin	
要 旨	
<p>生物の生理特性は 24 時間周期で動いており、内在性の体内時計によって調節されている。この時間管理システムは視床下部の視交叉上核にあるペースメーカーと視床下部の弓状核を含む脳のある領域にあるオシレーターによって構成されている。概日時計の調節はタンパク質の周期的な発現変化に依存している。また、精神障害は体の生体リズムを変えてしまうことが知られており、通常の概日リズムの破壊が睡眠傷害や鬱といった病気と関連している。これまでにアルコールの乱用が視交叉上核での神経伝達を妨害し、多くの生体システムの活性に影響を及ぼし、深刻な健康被害をもたらすことがわかっている。視床下部弓状核の pro-opiomelanocortin 神経細胞は神経内分泌や行動に作用するペプチド性の神経作用システムを構成していて、pro-opiomelanocortin 由来のペプチドである β エンドルフィンアルコール摂取行動促進やアルコール耐性、依存の進展に重要な役割を果たしていると考えられている。急性の軽度なアルコール摂取ではオピオイドペプチドの放出が促進され、アルコール報酬効果やアルコール摂取促進効果がもたらされる。一方、慢性的な重度のアルコール摂取ではオピオイド欠乏が誘導される。アルコール摂取によって、視床下部のオピオイドペプチドである β エンドルフィンや pro-opiomelanocortin の mRNA レベルが変化することがこれまでに知られているが、現在、アルコール摂取の報酬や促進を調節する β エンドルフィンを含む神経細胞の概日時計やリズムに与える慢性的エタノール投与の影響についてはほとんど情報がない。今回、筆者らは液体飼料による 2 週間のエタノール投与が視床下部の弓状核の β エンドルフィン神経細胞において、pro-opiomelanocortin の mRNA 発現の日内変動を損ねることを報告している。弓状核におけるラット period 遺伝子 (<i>rPeriod1</i> mRNA、<i>rPeriod2</i> mRNA) を制御する clock の 24 時間周期の発現がエタノール投与によって、著しく変化しており、エタノール投与が生物の内部時計を破壊することが示唆された。さらに、エタノール消費が視交叉上核での <i>rPeriod2</i> と <i>rPeriod3</i> の mRNA レベルの日内変動を変化させることが明らかとなり、エタノールが生物時計において中心的なペースメーカーの機能にも影響を及ぼすことが示唆された。今回の発見より、生体内時計機構の脆弱性とその慢性的アルコール摂取へのオピオイド作用システムの関与が示唆された。</p>	