

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	14-227	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
<p>GDNF is a novel ethanol-responsive gene in the VTA: implications for the development and persistence of excessive drinking.</p> <p>グリア細胞由来神経栄養因子(GDNF)は腹側被蓋野の新たなエタノール応答遺伝子である:過剰飲酒の進展と持続への関与</p>			
執筆者			
Ahmadiantehrani S, Barak S, Ron D.			
掲載誌			
Addict Biol. 2014; 19(4):623-33. doi: 10.1111/adb.12028.			
キーワード			PMID:
エタノール、依存、GDNF、成長因子、腹側被蓋野			23298382
要旨			
<p>目的:グリア細胞由来神経栄養因子(GDNF)は、中脳ドパミン性神経の発達、分化、増殖、機能に必須の分泌型の成長因子である。GDNF は、エタノール摂取とエタノール欲求再燃の強力な抑制因子であり、<i>GDNF</i> ヘテロ接合性ノックアウトマウスでは、エタノールに対する欲求感受性が上昇し、断酒後、より多くのエタノールを消費する。このことは、内因性 <i>GDNF</i> がエタノール摂取の調節で重要な役割を果たしていることを示唆している。本研究では、エタノールが <i>GDNF</i> の作用部位である腹側被蓋野(VTA)と <i>GDNF</i> の主要な供給部位である側坐核(NAc)で、<i>GDNF</i> の発現に影響するかどうかと、エタノール摂取で果たしている内因性成長因子の役割について検討した。</p> <p>方法:Long-Evas ラットを使用した。急性エタノール処置では、腹腔内へ 20% (v/v)エタノールを投与した。自発的エタノール(20% (v/v))摂取は、間欠的接近 2 ボトル選択法で 1 週間と 7 週間行った。mRNA は定量的 RT-PCR 法で、タンパク質発現はウエスタンブロット法で測定した。RNA の抑制はヘアピン RNA を用いた RNA 干渉で行った。</p> <p>結果:末梢急性エタノール投与は、VTA での <i>GDNF</i> mRNA とタンパク質発現を上昇したが、NAc での変化なかった。さらに、1 週間の間欠的 2 ボトル選択法でエタノールを摂取したラットの <i>GDNF</i> レベルは上昇したが、7 週間のエタノール摂取では影響なかった。7 週間の自発エタノール摂取で過剰のエタノールを摂取したラットの 24 時間の離脱後、VTA の <i>GDNF</i> レベルは低下したが、断酒に続く短期間のエタノール多量摂取で <i>GDNF</i> 発現は上昇した。ヘアピン RNA を用いた RNA 干渉による VTA の <i>GDNF</i> の抑制は、エタノール非投与ラットでその後のエタノール摂取を増大させたが、エタノールの自発摂取で過剰のエタノールを摂取したラットでは変化なかった。</p> <p>結論:これらの結果は、最初のエタノール摂取経験の期間に VTA の <i>GDNF</i> は増加し、その後の過剰なエタノール消費の進展に対して防御的に働くことを示唆している。しかし、成長因子のエタノールに対する防御的応答は、遅延性の過剰なエタノール摂取の断酒後に減弱し、その結果、持続した過剰なエタノール摂取を生じる。エタノールは内因性 <i>GDNF</i> の長期に持続する調節不全を導き、このことは、過剰飲酒行動の発現と持続に関与し、アルコール依存症やアルコール使用障害の発症を生じる。</p>			