

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	15-212	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
CRF-amplified neuronal TLR4/MCP-1 signaling regulates alcohol self-administration. CRFによるTLR4/MCP-1情報伝達の増強はアルコール自己投与を調節している			
執筆者			
June HL, Liu J, Warnock KT, Bell KA, Balan I, Bollino D, Puche A, Aurelian L.			
掲載誌			
Neuropsychopharmacology. 2015; 40(6):1549-59. doi: 10.1038/npp.2015.4.			
キーワード			PMID:
アルコール依存、扁桃体中心核、腹側被蓋野、TLR4、MCP-1、CRF			25567426
要旨			
<p>目的:アルコール依存症は、過剰飲酒の発生から始まる複雑な疾病である。アルコール依存症では、その発症リスクの50-60%に関与する遺伝性感受性遺伝子がある。しかし、それらの正確な同定と機能はまだ良く分かっていない。快楽効果を仲介している神経機能によって、報酬渴望とそれが継続的な多量飲酒へ移行する機序がもたらされる。これには、副腎皮質刺激ホルモン放出因子(CRF)の活性化による情報伝達とその依存サイクルにおける断酒/否定感情への関与が関連している。一方、GABA_A受容体$\alpha 2$サブユニットが過剰アルコール摂取やアルコール依存症に関与していると考えられており、自然免疫受容体TLR4を介した情報伝達によって、扁桃体中心核(CeA)の$\alpha 2$サブユニットが過剰アルコール消費を調節していること示されている。しかし、それらの詳細な機序は分かっていない。アルコール嗜好性ラットでは、扁桃体中心核と腹側被蓋野(VTA)でTLR4と単球走化性タンパク質(MCP)1のレベルが上昇している。本研究は、TLR4/MCP-1情報伝達の役割の詳細について検討した。</p> <p>方法:アルコール嗜好性(P)ラットと対照(NP)ラットを用い、過剰アルコール投与は暗期飲酒(drinking-in-the dark)法で行った。ラットCeAおよびVTAへの、タンパク質ならびに干渉RNAの注入はアンプリコンベクターを用いて行った。タンパク質は免疫プロット法で、タンパク質の組織での発現は免疫蛍光組織化学的に解析した。</p> <p>結果:Pラットでの過剰アルコール摂取で、VTAの$\alpha 2$とTLR4レベルは上昇し、$\alpha 2$に対する干渉RNAの注入で、アルコール摂取は抑制された。同様に、Pラットでの過剰アルコール摂取で、CeAとVTAのMCP-1レベルが上昇した。PラットのCeAとVTAへのTLR4あるいはMCP-1に対する干渉RNAの注入で、標的タンパク質の発現低下が確認され、過剰アルコール飲酒が抑制された。このことは、神経細胞TLR4/MCP-1情報伝達が自発的アルコール自己投与の発生を調節していることを示している。Pラットでの過剰アルコール摂取で、CeAのCRFレベルは上昇し、CeAへのCRF1拮抗薬アンタラミンの注入はCRFの上昇を阻止した。また、アンタラミンの注入はTLR4レベルを低下させた。VTAの実験でも同様の結果が得られた。これらの結果は、CRFによるフィードバックな調節があり、CRFはアルコール消費におけるTLR4/MCP-1情報の維持に関与していることを示唆する。</p> <p>結論:本研究の結果は、アルコール摂取によるCRFの発現上昇とそのフィードバック調節によるTLR4発現の調節が、初期の報酬渴望からアルコール依存への移行に関与していることを示唆している。</p>			