

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-154	B-210	16-209	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
Homer2 regulates alcohol and stress cross-sensitization. Homer2 はアルコールとストレスの交差感作を調節している			
執筆者			
Quadir SG, Santos JR, Campbell RR, Wroten MG, Singh N, Holloway JJ, Bal SK, Camarini R, Szumlinski KK.			
掲載誌			
Addict Biol. 2016; 21(3):613-33. doi: 10.1111/adb.12252.			
キーワード			PMID:
アルコール依存症、グルタミン酸、Homer タンパク質、側坐核、unpredictable chronic mild stress (予測不可能な慢性緩和ストレス)			25916683
要旨			
<p>目的:アルコール使用障害(AUD)では、併存症として双極性障害、大うつ病、不安症などの感情障害を伴う頻度が非常に高い。AUD の原因と慢性化においてストレスとアルコールの相互作用があり、両者は共通の神経回路を活性化し、アルコールに対する行動感作に影響を与えると考えられているが、相互作用の神経生物学的な機序は良く分かっていない。本研究は、予測不可能な慢性緩和ストレス(UCMS)モデルを用いて、運動活性やアルコール消費、嗜好性、中毒性におけるストレスとアルコールの交差感作について検討した。また、グループ I 代謝性グルタミン酸受容体(mGlu)とその足場タンパク質である Homer がアルコールに対する行動感作の調節に関連していることから、これらのタンパク質の側坐核(NAC)での発現についても検討した。</p> <p>方法:雄性 Swiss-Webster マウス(8 週齢)と C57BL/6J を遺伝子背景とした Homer2 欠損マウスを使用した。マウスへは、一連の UCMS を 11 日間与え、アルコール-ストレス交差感作について、アルコール腹腔内投与後の自発運動活性、ロータロッド試験、正向反射回復試験で解析した。また、アルコール嗜好性の検討のため、UCMS マウスのアルコール(~20%)の摂取量について測定した。関連タンパク質の変化は、免疫ブロット法で測定した。</p> <p>結果:UCMS 負荷マウスでは、対照マウスと比べて、アルコールに対する自発運動活性が上昇し、アルコール消費量、アルコールの中毒性や鎮静作用での上昇もみられた。また、アルコール投与の有無に関わらず、UCMS マウスの NAC 被殻部では mGlu 1α、GluN 2b、Homer2、ホスホリパーゼ Cβリン酸化体レベルが上昇していた。また、UCMS マウスの NAC 核部での GluN 2b レベルは低下していた。さらに、運動活性でのストレス-アルコール交差感作の発現は、NAC 核部の mGlu 1αの低下と NAC 両領域での ERK 活性の低下と関連していた。Homer2 欠損マウスでの結果で、UCMS を負荷した対照(WT)マウスではエタノール投与による運動活性の著しい上昇がみられたが、欠損マウスでは交差感作は認められなかった。</p> <p>結論:本研究の結果は、緩和なストレスの経験は、アルコールの精神運動効果や報酬効果に対する感受性を亢進させることを示している。UCMS によるアルコールに対する行動応答性の亢進は、シナプス後 Glu 情報伝達の NAC 被殻部での上昇と NAC 核部での低下、ならびに NAC 両部位での ERK のアルコール応答性の障害が関連していると考えられる。これらの知見は、アルコール依存症-感情障害の併存症を理解する基礎を成すものである。</p>			