

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	16-230	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
The neurotrophic factor receptor p75 in the rat dorsolateral striatum drives excessive alcohol drinking. ラット背外側線条体の神経栄養因子受容体 p75 はアルコールの過剰摂取を誘導する			
執筆者			
Darcq E, Morisot N, Phamluong K, Warnault V, Jeanblanc J, Longo FM, Massa SM, Ron D.			
掲載誌			
J Neurosci. 2016; 36(39):10116-27. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4597-14.2016.			
キーワード			PMID:
アルコール、習慣性、BDNF、背側線条体、神経栄養因子、p75NTR			27683907
要旨			
<p>目的: 背外側線条体(DLS)の脳由来神経栄養因子(BDNF)情報伝達は、アルコール摂取を適度な量に維持するように働いている。また、DLSのBDNF受容体のトロポミオシン受容体キナーゼB(TrkB)の活性化は、中等量のアルコールを消費しているラットのアルコール摂取量を減少する。これらのことは、BDNFはTrkBの活性化を介してアルコール自己投与のレベルを制御していることを示唆している。本研究は、アルコールの長期の過剰摂取が、ラットDLSのBDNF情報伝達で神経適応的な変化を生じるかどうか検討した。</p> <p>方法: 雄性 Long-Evans ラットを用いた。エタノールの投与は、過剰アルコール摂取モデルでは2ボトル選択(2BC)間欠アルコール(20%)摂取を7週間、中等量アルコール摂取モデルは2BC持続アルコール(10%)摂取を3週間行った。アルコールの急性効果は、1.5 g/kgを腹腔内投与して検討した。アルコール自己投与は、2BC間欠アルコール摂取(20%)(IA20%-2BC)を5週間行った後、条件付け自己投与を訓練して行った。いくつかの実験では、薬物とshRNAを脳室内投与した。</p> <p>結果: 過剰なアルコール摂取と離脱(IA20%-2BC)後のラットで、BDNFはアルコールの自己投与を抑制しなかった。過剰アルコール摂取モデルラットのDLSでは、TrkBの変化はなかったが、BDNF受容体p75NTR[低親和性ニューロトロフィン受容体]の(膜への)動員が生じていた。このようなDLSでみられた神経適応は、中等量アルコール摂取モデルラットでは観察されなかった。さらに、shRNAによるDLS p75NTR遺伝子発現の抑制やp75NTR遮断修飾薬LM11A-31のDLS内または末梢投与で、アルコール自己投与における過剰なアルコール摂取は低下した。また、アルコール摂取に応答してDLSで観察されたTrkBやp75NTRの変化は、背内側線条体では認められなかった。</p> <p>結論: 本研究の結果は、過剰なアルコール消費はDLSのBDNF情報伝達での変化をもたらし、この変化はp75NTRの動員によって仲介されていることを示唆している。また、LM11A-31による過剰アルコール摂取の低下は、p75NTR修飾薬はアルコール使用障害の新たな治療薬として有望であることを示している。</p>			