

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	16-231	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
<p>FMRP regulates an ethanol-dependent shift in GABA_BR function and expression with rapid antidepressant properties.</p> <p>脆弱 X 精神遅滞タンパク質(FMRP)はエタノールに依存した GABA_B 受容体の変化とエタノールの速やかな抗うつ作用の発現を制御している</p>			
執筆者			
Wolfe SA, Workman ER, Heaney CF, Niere F, Namjoshi S, Cacheaux LP, Farris SP, Drew MR, Zemelman BV, Harris RA, Raab-Graham KF.			
掲載誌			
Nat Commun. 2016; 7:12867. doi: 10.1038/ncomms12867.			
キーワード			PMID:
アルコール、アルコール使用障害(AUD)、抑うつ、脆弱 X 精神遅滞タンパク質(FMRP)、GABA _B 受容体、自己治癒仮説			27666021
要旨			
<p>目的: 大うつ病は、アルコール使用障害(AUD)の発症危険性を約 2 倍に増加させる。アルコールは、抑うつ症状を緩和する神経適応変化を促進することが知られている。自己治癒仮説[薬物使用により精神障害が先行し、その後、薬物による症状の軽減から薬物使用が継続して、結果として過剰使用が生じる]を基にすると、AUD は、最初に現れたアルコールの抗うつ作用が、その後、抑制薬に対する慢性乱用を伴った動的適応状態に移行する際に発生すると考えられる。しかし、アルコールで最初に現れる抗うつ効果の分子機序は分かっていない。RNA 結合タンパク質である脆弱 X 精神遅滞タンパク質(FMRP)は、mRNA 翻訳の抑制因子として作用し、シナプスや神経細胞の機能維持に関与していることが示唆されている。本研究は、FMRP に関連した情報伝達に焦点をあて、エタノールの急性曝露による抗うつおよび抗不安作用について検討した。</p> <p>方法: 海馬神経細胞を、出生後 1-3 日の Sprague-Dawley ラット、あるいは <i>Fmr1</i>-欠損 (<i>Fmr1</i> KO) および対照 (WT) C57BL/6 マウスから調製し、実験に用いた。In vivo の実験では、<i>Fmr1</i> KO と WT マウスにエタノールを 2.5 g/kg 腹腔内投与し、行動変化を解析した。細胞でのタンパク質の変化は免疫蛍光染色法で、タンパク質レベルはウエスタンブロット法で、mRNA は qRT-PCR 法、タンパク質間の共役は免疫沈降法で測定した。海馬樹状突起のカルシウムの変化は、カルシウムイメージング法で解析した。エタノールの抗うつ作用は強制水泳試験とショ糖スプラッシュ試験、抗不安作用はオープンフィールド試験で解析した。</p> <p>結果: WT マウスへのエタノールの投与は、抗不安作用および即効性抗うつ薬 Ro-25-6981 と同様の抗うつ作用を生じ、さらに、海馬での GABA_B 受容体 (GABA_BR) 発現と情報伝達を増強し、GABA_BR の可塑性を反映して樹状突起のカルシウムを上昇した。また、エタノールに応答した新たな GABA_BR の生合成には FMRP が必要とされた。エタノールによる GABA_BR 発現、樹状突起情報伝達、抗うつ作用は <i>Fmr1</i> KO マウスでは見られなかった。</p> <p>結論: 本研究の結果は、FMRP はアルコール曝露によるタンパク質合成の重要な調節因子であり、FMRP を介した GABA_BR の変化が急性アルコール曝露による抗うつ作用の分子機序であることを示している。</p>			