

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-180	B-210	16-261	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
Paradoxical antidepressant effects of alcohol are related to acid sphingomyelinase and its control of sphingolipid homeostasis. アルコールの逆説的な抗うつ効果には酸性スフィンゴミエリナーゼとスフィンゴ脂質の恒常性が関連している			
執筆者			
Müller CP, Kalinichenko LS, Tiesel J, Witt M, Stöckl T, Sprenger E, Fuchser J, Beckmann J, Praetner M, Huber SE, Amato D, Mühle C, Büttner C, Ekici AB, Smaga I, Pomierny-Chamiolo L, Pomierny B, Filip M, Eulenburg V, Gulbins E, Lourdasamy A, Reichel M, Kornhuber J.			
掲載誌			
Acta Neuropathol. 2017; 133(3):463-483. doi: 10.1007/s00401-016-1658-6.			
キーワード			PMID:
アルコール、薬物の道具化 (drug instrumentalization)、うつ、酸性スフィンゴミエリナーゼ、スフィンゴミエリン、側坐核			28000031
要旨			
<p>目的: アルコールは、社会的相互作用や配偶行動、ストレス緩和などを促進する道具として利用されている。それらの中でアルコールの利用による最も重要な目標は、うつ病や不安障害などの精神医学的問題の自己治療である。一方、うつ病とアルコール使用障害 (AUD) は高い頻度でみられる併存症で、双方向の関連性があり、AUD の発症後にうつ病が生じる場合と、最初にうつ病が発症し、うつ状態の寛解のためにアルコールがしばしば使用される場合がある。しかし、アルコールの強力な抗うつ効果やその道具としての利用される際の神経生物学的機序はほとんど分かっていない。本研究は、うつ病での行動的徴候の自己治療と寛解のために自発的に使用されるアルコールの逆説的な抗うつ効果の分子機序について検討した。うつ病患者やアルコール依存症患者の離脱時に酸性スフィンゴミエリナーゼ [スフィンゴミエリンをホスホリルコリンとセラミドに加水分解する酵素] (ASM) 活性が上昇していることが報告されており、さらに、ASM の過剰発現マウスはうつ病/不安障害の特徴を示すことから、ASM に着目して実験を行った。</p> <p>方法: ASM 過剰発現 (tgASM) マウス、ASM 欠損 (<i>Smpd1</i>^{+/−}, hetKO ASM) マウスを使用した。マウスへのアルコール投与は、(自発的) 2 ボトル自由選択法 (2~16%) で 16-18 日間行った。アルコールに対する記憶効果は、条件付け場所嗜好性試験で検討した。脳 ASM 活性は BODIPY-FL-C12-SM 法で測定し、脂質構成は MALDI イメージング質量分析法で測定した。また、脳組織のモノアミンレベルは HPLC 法で測定した。ASM 関連遺伝子は、RNA-seq 法と遺伝子共発現ネットワーク法で解析した。</p> <p>結果: tgASM マウスではアルコール消費が増加し、また、アルコールの条件付け場所嗜好性が亢進し、薬物記憶が増強していることが示唆された。一方、hetKO ASM マウスでは、アルコール消費と報酬学習に対して tgASM マウスとは反対の作用が認められた。さらに、自由選択アルコール摂取は、脳 ASM 活性を対照へ回復させ、tgASM マウスのうつ病様行動を低下させた。tgASM マウスではスフィンゴ脂質とモノアミンの活性が低下し、自由選択アルコール摂取はこれらを回復した。遺伝子発現解析の結果から、ASM は pH 調節、イオン膜貫通輸送、不安応答行動、神経ペプチド情報伝達経路の調節に関連した遺伝子発現を調節していることが示唆された。</p> <p>結論: 本研究の結果は、うつ状態でのアルコールの逆説的な抗うつ薬効果は ASM と ASM によるスフィンゴ脂質恒常性の調節によって仲介されていることを示唆している。これらのことは、うつ病で生じるアルコール依存症の新たな治療標的の可能性を示している。</p>			