

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	17-205	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Midkine in the mouse ventral tegmental area limits ethanol intake and <i>Ccl2</i> gene expression. マウス腹側被蓋野のミッドカインはエタノール摂取と <i>Ccl2</i> 遺伝子発現を制限している		
執筆者		
Chen H, He D, Lasek AW.		
掲載誌		
Genes Brain Behav. 2017; 16(7):699-708. doi: 10.1111/gbb.12384.		
キーワード		PMID:
嗜癖性、ミッドカイン、 <i>Ccl2</i> 、ケモカイン、サイトカイン、 <i>Il1b</i> 、自然免疫、腹側被蓋野		28398003
要旨		
<p>目的: マウス脳の転写特性の解析から、エタノール消費が高用量の系と低用量の系で発現が異なる多くの遺伝子が見出されているが、アルコール嗜癖性の素因となる遺伝子は確定されていない。<i>Mdk</i> 遺伝子は、神経栄養因子あるいはサイトカインの1つであるミッドカイン(MDK)をコードしており、アルコールの曝露によって、脳の <i>Mdk</i> 発現は増加する。さらに、MDK タンパク質レベルはアルコール依存症者脳で高く、MDK はエタノールの消費を制御していると考えられる。本研究は、エタノール消費における MKD の役割について検討した。</p> <p>方法: C57BL/6J マウスと <i>Mdk</i> 欠損 (<i>Mdk</i>^{-/-}) マウスを用いた。エタノールの自発投与モデルでは 2 ボトル選択法(エタノール、3~20%v/v)で、過剰エタノール摂取モデルでは暗期飲酒法(drinking in the dark)でエタノールを投与した。腹側被蓋野(VTA)での遺伝子発現は定量PCRで解析した。</p> <p>結果: <i>Mdk</i>^{-/-} マウスでは、対照(WT)マウスと比べて、自発的エタノール摂取と過剰エタノール消費が増加した。C57BL/6J マウス VTA での RNA 干渉(shRNA)による <i>Mdk</i> 発現の抑制で、エタノール消費は増加し、MDK がエタノール消費の調節で作用している脳領域は VTA であることが示された。MDK は炎症性サイトカインの発現を調節していることが知られており、<i>Mdk</i>^{-/-} マウスあるいは shRNA を発現しているマウスの VTA でのインターロイキン-1β(<i>Il1b</i>)、<i>Tnfa</i>、CC モチーフケモカイン 2(<i>Ccl2</i>)の発現を検討した。<i>Mdk</i>^{-/-} マウスと shRNA-VTA マウスで、<i>Ccl2</i> の発現が上昇していた。</p> <p>結論: 本研究の結果は、VTA の MDK は、エタノール消費ならびにエタノール消費を増加させることが知られている CCL2 レベルを制限するように機能していることを示している。MDK は神経炎症とアルコール嗜癖性を低下させる新たな治療標的となるものである。</p>		