研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-142	B-210	20-235	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Estrogen receptor α regulates ethanol excitation of ventral tegmental area neurons and binge drinking in female mice.
雌性マウスでエストロゲン受容体αは腹側被蓋野神経細胞のエタノールによる興奮と過剰飲酒を調節している

執筆者

Vandegrift BJ, Hilderbrand ER, Satta R, Tai R, He D, You C, Chen H, Xu P, Coles C, Brodie MS, Lasek AW.

掲載誌

J Neurosci. 2020; 40(27):5196-5207. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2364-19.2020.

キーワード	PMID:
アルコール感受性、エストロゲン受容体、ドパミン、性差、腹側被蓋野	32482639

要　旨

目的：女性は、アルコール乱用に関連した健康障害（肝障害、心筋症、脳障害、乳がん危険性）に対して男性より感受性が高い。エストロゲン（17β-エストラジオール、E2）の上昇が、女性のアルコール飲酒の増加と関連していることが報告されている。E2 は、過剰飲酒で重要な役割を果たしている腹側被蓋野（VTA）とその投射領域のドパミン系の活性を変化させる。また、E2 レベルの上昇で、雌性マウスの VTA 神経細胞はエタノールによる興奮に対して感受性が高くなる。しかし、VTA 神経細胞のエタノールに対する感受性を亢進する E2 作用の機序は不明である。本研究は、この点について、E2 受容体亜型（ERα、ERβ）に選択的な刺激薬と拮抗薬を使用して検討を加えた。

方法：雌性および雄性 C57BL/6J マウスを使用し、エタノール（20%）は 1 ボトル暗期飲酒法（drinking in the dark）で投与した。VTA での ERβの可視化のため、ERβレポーターとして GFP を発現する遺伝子導入マウスを使用した。また、ER 刺激薬の作用を検討する実験では、卵巣切除（OVX）マウスを用い、マウスへ E2、ERα刺激薬 PPT、ERβ刺激薬 DPN を 3 日間投与した。VTA の解析は、マウスから脳切片を調製し、組織タンパク質発現は蛍光免疫組織化学法で、神経細胞活性は電気生理学的に細胞外記録で行った。

結果：PPT 投与 OVX マウスの VTA の *in vitro* エタノールによる神経細胞の興奮は、DPN 投与マウス VTA よりも大きく、このことは、E2 によるエタノール感受性の亢進は ERαの活性化によるものであることを示している。E2 投与 OVX マウスの VTA で、代謝型グルタミン酸受容体 mGluR1 拮抗薬（JNJ 16259685）の *in vitro* 処置は、エタノールに対する神経細胞の応答を減少させ、エタノールによる神経興奮には、細胞膜で ERαと会合する mGluR1 の活性化が必要とされることが示された。ERαあるいは ERβの shRNA の VTA への投与による受容体の発現抑制で、雌性マウスの過剰エタノール飲酒は低下し、また、ERαの低下による過剰飲酒抑制効果は、ERβの低下による抑制効果よりも顕著であった。一方、これらの ERαあるいは ERβの発現抑制による影響は雄性マウスでは認められなかった。

結論：本研究の結果は、(1) ERαの活性化が VTA 神経細胞のエタノールによる興奮を増強していること、(2) VTA の ERαは過剰エタノール飲酒を調節していることを示している。これらの知見は、過剰なアルコール飲酒を誘導する性特異的な機序について重要な情報を提示するものである。