

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	13-229	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
<p>Congenital brain serotonin deficiency leads to reduced ethanol sensitivity and increased ethanol consumption in mice.</p> <p>マウスで、先天性の脳セロトニン欠損はエタノール感受性の低下とエタノール消費の上昇を生じる</p>			
執筆者			
Sachs BD, Salahi AA, Caron MG.			
掲載誌			
Neuropharmacology. 2013; 77C:177-184. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.09.010.			
キーワード			PMID:
エタノール、セロトニン、トリプトファン水酸化酵素 2、行動			24067926
要 旨			
<p>目的: アルコール依存症の病態生理としてセロトニン(5-HT)神経系の機能不全が重要な役割を果たしていると考えられている。しかし、先天性の 5-HT 欠損がアルコール消費を増加するかどうか、あるいはエタノール関連行動に影響するかどうかは報告がなく、確立していない。本研究では、5-HT 合成酵素トリプトファン水酸化酵素 2 の機能低下変異体を発現するトランスジェニックマウスを用いて、アルコール応答に関する 5-HT 欠損の影響について検討した。</p> <p>方法: 5-HT 欠損トランスジェニック(Tph2k1)マウスを用いた(対照:WT マウス)。エタノール(2~12%)は飲料水として摂取させた。エタノールによる行動への影響は、エタノール投与後の自発運動量、正向反射の変化で評価した。エタノールへの嗜好性の評価は、2 ボトル選択試験法で行った。5-HT 受容体情報伝達の下流の Akt と GSK3β のタンパク質発現およびリン酸化量はウエスタンブロット法で解析した。</p> <p>結果: Tph2k1 マウスは WT マウスと比較して、エタノールによる正向反射の抑制からの回復が早く、反復投与されたエタノールによる運動低下が抑制されていた。また、Tph2k1 マウスは WT マウスよりもエタノール摂取量が多く、2 ボトル選択試験でのエタノール欲求性の上昇を示した。エタノール刺激で、WT マウス側坐核のリン酸化体 GSK3β 量は上昇したが、Tph2k1 マウスでの増加は見られなかった。同様の傾向は、側坐核のリン酸化体 Akt でも認められた。エタノールの代謝では、WT と Tph2k1 マウスで違いはなかった。</p> <p>結論: 本研究の結果は、側坐核の Akt/GSK3β 伝達系に対するエタノールの効果は、5-HT によって媒介されていることを示し、アルコールへの応答反応を媒介する脳 5-HT 系の重要性を確認した。さらに、先天性の 5-HT 欠損がエタノール消費を上昇し、エタノールの鎮静効果に対する感受性を、Akt/GSK3β 系を介して、低下させることを初めて示した。</p>			