

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	13-236	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
<p>Viral-mediated knockdown of mGluR7 in the nucleus accumbens mediates excessive alcohol drinking and increased ethanol-elicited conditioned place preference in rats.</p> <p>ラット側坐核の代謝型グルタミン酸受容体 7(mGluR7)の RNA 干渉法による発現抑制は過剰なアルコール摂取とエタノール条件付け場所嗜好性試験での亢進に関与している</p>			
執筆者			
Bahi A.			
掲載誌			
Neuropsychopharmacology. 2013; 38(11):2109-19. doi: 10.1038/npp.2012.122.			
キーワード			PMID:
エタノール、mGluR7、側坐核、shRNA			22781839
要 旨			
<p>目的: アルコール依存症は疾病発症の主要な原因であり、エタノールの強化効果がアルコール乱用に関係している。しかし、アルコール習慣性の機序は完全には明白でない。多くの薬物関連行動に側坐核の関与が知られている。一方、中枢グルタミン酸系がエタノール曝露に伴う神経適応で重要であることが示されている。グルタミン酸受容体には代謝型受容体とイオンチャネル型受容体があるが、代謝型グルタミン酸受容体 7(mGluR7)が一連の神経疾患に関与している。mGluR7は G 蛋白質共役型受容体で脳で広範囲に発現しているが、mGluR7 の活性化がエタノールのような覚醒物質の強化効果を増強するのか、低下するのか分かっていない。先に我々は、mGluR7 刺激薬(AMN082)の末梢投与による mGluR7 受容体の活性化がアルコールの摂取、エタノール関連行動、運動刺激、報酬作用を低下させることを示した。本研究では、側坐核 mGluR7 受容体がエタノールの効果に与える影響について詳細に検討した。</p> <p>方法: Wistar 系ラットを用いた。側坐核への shRNA (short hairpin RNA) レンチウイルスベクターの投与による RNA 干渉で側坐核 mGluR7 発現を低下させた。エタノール関連行動(嗜好性、摂取量、摂取行動)は、エタノール条件付け場所嗜好性試験(CPP)と2ボトル選択法で解析した。</p> <p>結果: shRNA による側坐核 mGluR7 の発現抑制(対照の約 60%)で、2 ボトル選択法でのエタノール摂取量と摂取行動は亢進した。さらに、mGluR7 発現抑制は CPP でエタノールに対する嗜好性を亢進させ、アルコールの報酬効果の変化が示唆された。一方、shRNA 投与による背側線条体の mGluR7 の発現抑制では、エタノール摂取行動やエタノール CPP での影響はみられなかった。</p> <p>結論: 本研究の結果は、側坐核の mGluR7 の発現レベルがアルコールに対する応答を調節していることを示している。自発的なエタノール摂取はグルタミン酸系情報伝達で仲介されており、mGluR7 はエタノール摂取や嗜好性の獲得で重要な働きをしている。側坐核の mGluR7 シグナルはエタノールに対する機能的応答の鍵となる調節因子であり、アルコールの習慣性効果を制御する重要な標的となる。mGluR7 を活性化する薬理的な薬物は過剰なアルコール摂取を阻止する助けになると考えられる。</p>			