

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	15-259	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
<p>The BDNF valine 68 to methionine polymorphism increases compulsive alcohol drinking in mice that is reversed by tropomyosin receptor kinase B activation.</p> <p>BDNFの68番目バリンがメチオニンへ変異した遺伝子多型を持つマウスでは強迫性アルコール飲酒が増加し、この増加はトロポニン受容体キナーゼBの活性化で回復する</p>			
執筆者			
Warnault V, Darq E, Morisot N, Phamluong K, Wilbrecht L, Massa SM, Longo FM, Ron D.			
掲載誌			
Biol Psychiatry. 2016; 79(6):463-73. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.06.007.			
キーワード			PMID:
アルコール、依存、BDNF、成長因子、遺伝子多型、TrkB			26204799
要旨			
<p>目的:ヒトや齧歯類での研究から、脳由来神経栄養因子(BDNF)とアルコール乱用との関連が示唆されており、BDNFはアルコールの飲酒レベルを制御していると考えられている。BDNFの66番目のバリン(Val)がメチオニン(Met)に変異している遺伝子多型(Met66BDNF)はヒトで多く存在し、ニコチン、オピオイド、覚せい剤などへの依存や精神疾患の重篤度と関連していることが示されている。本研究は、BDNFの遺伝子多型が、アルコール乱用障害の重篤度に関係するかどうか検討した。</p> <p>方法:ヒトでのMet66BDNFに相当する遺伝子導入マウスMet68BDNFを作成し、使用した。アルコールは、10%(中等量)、20%(過剰量)を間欠的2ボトル選択法(24時間)で、4週間投与した。正常型Val68BDNFのマウス腹内側前頭皮質(vmPFC)への遺伝子導入は、ウイルスベクターを用いて行った。また、トロポニン受容体キナーゼB(TrkB)刺激薬LM22A-4(100 mg/kg)は腹腔内投与した。</p> <p>結果:Met68BDNFマウスでは、中等量ではなく、過剰量のアルコールの摂取が上昇した。この強迫的なアルコール摂取の上昇は、Met68BDNFマウスのvmPFCへの正常型Val68BDNF遺伝子導入による過剰発現で対照レベルへ回復した。vmPFCでのMet68BDNF遺伝子多型は、活性依存性のBDNF遊離を低下させ、BDNF受容体であるTrkB情報伝達の障害を導く。TrkB情報伝達のLM22A-4による刺激は、Met68BDNFマウスのアルコール摂取とアルコール嗜好性の上昇を抑制した。</p> <p>結論:マウスのMet68BDNF(ヒトではMet66BDNF)遺伝子多型は、過剰なアルコール乱用発症の危険性を上昇させる。この変化は、BDNF受容体のTrkBの直接的な活性化で回復することができる。本研究は、有害な過剰アルコール摂取を引き起こす遺伝的素因の役割を提示し、Met66BDNF遺伝子多型を有するヒトで見られる過剰飲酒の有効な治療方法について明らかにした。</p>			