研究・調査報告書

| 分類番号 | | 報告書番号 | 担当 |
|---|---|---|---|
| B-141 | B-210 | 17-242 | 元高崎健康福祉大学　八田愼一 |

**題名（原題／訳）**

Estradiol increases the sensitivity of ventral tegmental area dopamine neurons to dopamine and ethanol.
エストラジオールは腹側被蓋野ドパミン神経細胞のドパミンとエタノールに対する感受性を増加する

**執筆者**

Vandegrift BJ You C Satta R, Brodie MS Lasek AW.

**掲載誌**

PLoS One. 2017; 12(11):e0187698. doi: 10.1371/journal.pone.0187698.

| キーワード | PMID: |
|---|---|
| エタノール、エストロゲン、17β-エストラジオール、報酬効果、強化効果、腹側被蓋野、ドパミン神経、性差 | 29107956 |

**要　旨**

**目的**:ドパミン（DA）神経伝達の機能障害は、気分障害や統合失調症、依存症など、多くの精神疾患に関与している。精神疾患では、発症年齢や罹患率、症状の進行と重篤性などで性差があり、これらは、性差に固有の DA 神経系組織の違いや性ホルモンによる修飾によるものと考えられている。閉経前の女性の主要な循環エストロゲンである 17β-エストラジオール（E2）は、エタノール消費を増加することが報告されおり、このことは、E2 がエタノールの報酬作用に影響して、女性でのアルコール使用障害の発症に関与していることを示唆している。エタノールの報酬・強化効果には中間皮質辺縁系の腹側被蓋野（VTA）DA 神経系が関与している。しかし、アルコール摂取に対する女性のホルモン周期の役割や、VTA 神経での DA およびエタノールの調節性応答に対する E2 の効果は不明である。本研究は、これらの点について検討した。

**方法**:雌性 C57BL/6J マウスと卵巣切除（OVX）マウスを使用した。マウスから脳切片を調製して、VTA 神経の機能は電気生理的に解析した。マウスの性周期（発情（ET）期、発情休止（DET）期 II）は、膣細胞診で同定した。

**結果**:DET 期マウス脳切片 VTA の DA 神経のエタノールによる興奮と DA による抑制は、ET 期マウス VTA と比べて、増強された。VTA 脳切片のエストロゲン受容体拮抗薬 ICI 182,780 の処置で、DET 期マウス脳切片ではエタノール刺激性発火は抑制されたが、ET 期マウス脳切片では変化なかった。また、ICI 182,780 処置は、DA による抑制には影響せず、このことは、エタノール応答と DA 応答に対するエストロゲン受容体の作用は異なった機序によるものであることを示している。OVX マウス VTA 脳切片 DA 神経のエタノールと DA に対する応答では、マウスへの E2 投与で、DET 期マウスで観察されたのと同様の様式で、エタノールと DA への応答は増強された。

**結論**:本研究の結果は、E2［循環エストロゲン状態の上昇］は VTA 神経系の生理的機能を修飾し、アルコールの報酬・強化効果を増強し、DA 神経伝達の変化が関連する精神疾患の女性での進展に関与することを示唆している。DA 神経系での性差は、部分的に、性ホルモンで調節されている。