研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	17-246	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Enhanced motivation to alcohol in transgenic mice expressing human α-synuclein.
ヒト α-シヌクレイン発現遺伝子導入マウスにおけるアルコールに対する欲求の亢進

執筆者

Rotermund C, Reolon GK, Leixner S, Boden C, Bilbao A, Kahle PJ.

掲載誌

J Neurochem. 2017; 143(3):294-305. doi: 10.1111/jnc.14151.

キーワード	PMID:
アルコール、α-シヌクレイン、扁桃体、側坐核、CREB、遺伝子導入マウス	28833174

要　旨

目的：α-シヌクレイン（αSYN）は、パーキンソン病（PD）や関連神経変性疾患の原因となるタンパク質であり、さらに、αSYN をコードする遺伝子 *SNCA* は、PD に関与する主要な遺伝子である。一方、ゲノムワイド関連解析から、アルコール依存症の重要な関連遺伝子として *SNCA* が同定され、アルコール欲求行動と *SNCA* の一塩基多型との関連性や、アルコールを渇望する患者の血中αSYN 発現の増加が示されている。このように、αSYN が中脳辺縁報酬系のドパミン作動性情報に影響を与え、アルコール関連行動に関与している可能性があり、本研究はこの点について検討した。

方法：C57BL/6 マウス（WT）とヒトαSYN を過剰発現させたマウス（αSYN）を使用した。マウスにエタノールを 2 ボトル自由選択法（2-12%）で 3 日間与え、その後 2 週間断酒して、アルコール除去効果（ADE）を解析した。アルコール探求の文脈誘発性復活は、文脈（刺激条件として灰色の滑らかな床と光）条件付けオペラント自己投与を 3 日間訓練し、その後、文脈条件消去訓練を 3 日間行い、最後に、文脈誘発性復活を検討した。また、αSYN 発現に対するエタノールの効果について、エタノール（2.5 g/kg、腹腔内投与）後、脳組織を調製して検討した。組織でのタンパク質発現は免疫組織化学的に解析した。

結果：αSYN マウスで、WT マウスと比べて、自己投与でのアルコール強化効果が上昇した［アルコール欲求行動の増加］が、アルコール消費量やアルコール除去効果での違いはみられなかった。アルコール関連行動に関与する脳領域での最初期遺伝子について検討した結果、αSYN マウスへの急性エタノール投与で、扁桃体と側坐核の cAMP 応答配列結合タンパク質（CREB）のリン酸化体が増加したが、WT マウスでは変化なかった。また、両方のマウスで、cFos 発現のエタノール投与による変化はなかった。

結論：αSYN マウスでみられたアルコール欲求行動の亢進に関与している機序の詳細は明かではないが、本研究の結果から、これまで知られていた PD との関連に加えて、*SNCA* はアルコール依存症の原因遺伝子としての可能性があることが示唆される。