

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	20-223	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Increased alcohol consumption in mice lacking sodium bicarbonate transporter NBCn1. 重炭酸ナトリウム輸送体 NBCn1 欠損マウスでのアルコール消費の増加			
執筆者			
Schank JR, Lee S, Gonzalez-Islas CE, Nennig SE, Fulenwider HD, Chang J, Li JM, Kim Y, Jeffers LA, Chung J, Lee JK, Jin Z, Aalkjaer C, Boedtkjer E, Choi I.			
掲載誌			
Sci Rep. 2020; 10(1):11017. doi: 10.1038/s41598-020-67291-0.			
キーワード			PMID:
アルコール使用障害、重炭酸ナトリウム輸送体 NBCn1、アシドーシス、NBCn1 欠損マウス、海馬、線条体			32620847
要旨			
<p>目的: 神経細胞における pH の生理的重要性が報告されているが、pH が報酬や動機付け、依存に与える影響は明かでない。重炭酸ナトリウム輸送体 NBCn1 はさまざまな組織に存在する pH 調節膜タンパク質である。多くの神経細胞で NBCn1 はシナプス後膜に局在し、Na⁺と HCO₃⁻ を神経細胞内に輸送し、シナプス後神経細胞の細胞内 pH (pHi) とシナプス間隙の細胞外 pH を調節している。ゲノムワイド関連解析が示す、ヒト NBCn1 をコードするヒト SLC4A7 遺伝子と依存脆弱性との関連から、NBCn1 がアルコール関連行動や応答に影響することが示唆されている。本研究は、NBCn1 欠損マウスを使用して、アルコール消費とアルコール鎮静効果の感受性を検討した。</p> <p>方法: ヒト組織での実験は、アルコール使用障害 (AUD) 患者と健常対照者の死後脳海馬と背側線条体を使用し、mRNA は qPCR 法で測定した。動物実験には、C57BL/6 マウス (WT) と NBCn1 欠損マウス (NBCn1-KO) を使用した。マウスへアルコール (3-15%) を 2 ボトル自由選択法 (2BFC) で 2 週間投与し、6 日の離脱を 4 サイクル行った後、アルコール消費と嗜好性を測定した。アルコール報酬効果は、場所条件付け嗜好試験 (CPP) で測定した。アルコール鎮静作用は正向反射の消失 (LORR) 時間から評価した。脳組織 NBCn1 発現は免疫組織化学法で解析した。In vitro の実験には、生後 1-7 日のマウスから調製した培養海馬神経細胞を使用し、pHi は BCECF-AM [pH 蛍光指示薬] を使用して、また、神経活動はホールセルパッチクランプ法で測定した。慢性アルコール消費 (CAC) による脳 NBCn1 レベルの変化は、20% アルコール 2 ボトル自由選択法で 6 週間、アルコール投与したマウスを用いて検討した。</p> <p>結果: NBCn1-KO では、海馬神経細胞の pHi が、WT と比べて低下していた。また、NBCn1-KO 神経細胞は高い活動電位閾値と低い静止膜電位を示し、膜興奮性が低下していた。NBCn1-KO は、2BFC でアルコール離脱後も多くのアルコールを消費し、CPP でアルコール嗜好性の亢進を示した。LORR 試験では、NBCn1-KO はアルコールによる鎮静作用に対する感受性の亢進と、アルコール反復投与後の鎮静作用に対する耐性の発達を示した。CAC で、マウスの海馬と線条体の NBCn1 タンパク質発現が低下し、また、AUD 患者の海馬歯状回と腹側線条体被殻で NBCn1 mRNA 発現が低下していた。</p> <p>結論: 本研究の結果は、アルコール消費とアルコール鎮静作用に対する感受性での NBCn1 の重要な役割を示している。慢性アルコール消費後のアシドーシスはアルコール効果を増強し、アルコール探索を亢進させることが示唆される。NBC 発現の低下阻止がアルコール関連行動の改善に有効である可能性がある。</p>			