

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	21-272	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Disrupted circadian expression of β -arrestin 2 affects reward-related μ -opioid receptor function in alcohol dependence. β -アレスチン 2 の発現概日リズムの障害はアルコール依存の報酬関連 μ -オピオイド受容体機能に影響を与える			
執筆者			
Meinhardt MW, Giannone F, Hirth N, Bartsch D, Spampinato SM, Kelsch W, Spanagel R, Sommer WH, Hansson AC.			
掲載誌			
J Neurochem. 2022; 160(4):454-468. doi: 10.1111/jnc.15559.			
キーワード			PMID:
アルコール依存症、 β -アレスチン 2、概日リズム、 μ -オピオイド受容体			34919270
要旨			
<p>目的:アルコール使用障害(AUD)の治療で承認されている医薬品は少なく、その中でオピオイド受容体拮抗薬の再燃阻止作用が示されている。しかし、多くの患者の治療応答で、これらの薬物の効果は大きくはなく、AUD 臨床結果での高い不均質性の原因は分かっていない。アルコール消費の生理的効果の一つに概日リズム(CR)の障害があり、中枢神経系の時間制御遺伝子の発現に影響を与える。また、概日系と薬物乱用との間に双方向性の関係のあることが示されている。μ-オピオイド受容体(MOR)のレベルと機能の調節にはアダプタータンパク質β-アレスチン(bArr)が関与[MOR の細胞内取込を促進]しており、bArr2 が MOR 情報の調節を介してアルコール摂取に影響を与えることや、MOR と bArr の発現が CR で調節されていることが示唆されている。しかし、bArr2 を介する MOR 活性の CR とアルコール依存進展との関連は不明であり、本研究は、bArr2 と MOR の転写に対する概日効果について検討した。</p> <p>方法:雄性 Wistar ラットと Sprague-Dawley ラットを使用した。ラットへのアルコール投与は、慢性間欠的アルコール蒸気(CIE)曝露で 7 週間行った。側坐核(Acb)の bArr2 発現の概日調節は、ラット Acb を ZT(zeitgeber time)[外界の明暗周期で明周期の開始時刻を ZT0、暗周期の開始時刻を ZT12 とする時刻]05、11、17、23 で採取、調製し、bArr2 mRNA をマイクロアレイで測定して検討した。脳組織の mRNA は <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション法で解析した。脳切片の MOR は^3H Damgo を使用して、また、MOR と G タンパク質の共役は^{35}S GTPγS を使用してオートラジオグラフィで評価した。Acb 核部での bArr2 過剰発現は、発現ベクターを Acb 核部へ投与して行った。</p> <p>結果:対照ラットで、bArr1 ではなく bArr2 の発現は概日での転写変化を示し、暗期活動期(ZT17)での発現が高かった。CIE 曝露後 3 週間の離脱で、Acb bArr2 の発現は活動期開始時(ZT15)で増加し、一方、非活動期開始時(ZT3)での変化はなかった。また、bArr2 発現が増加した脳領域で、活動期の^3H Damgo MOR 結合の低下が見られた。アルコール依存ラットで、活動期と比べて非活動期で受容体共役(^{35}S GTPγS 結合量)が上昇していた。さらに、Acb 核部の bArr2 過剰発現で MOR の減少が見られた。</p> <p>結論:本研究の結果は、bArr2 の CR による発現変化は MOR 発現の逆パターンの変化と関連していて、アルコール依存による bArr2 発現の CR 障害で、MOR の有効性と機能が低下することを示している。アルコール依存における G タンパク質共役受容体の概日調節に bArr2 が関与していることが示唆され、アルコール依存症の bArr2 に関連した新たな治療の進展が考えられる。</p>			