

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-142	B-210	22-270	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
<p>The BDNF Val68Met polymorphism causes a sex specific alcohol preference over social interaction and also acute tolerance to the anxiolytic effects of alcohol, a phenotype driven by malfunction of BDNF in the ventral hippocampus of male mice.</p> <p>BDNF Val68Met 遺伝子多型は、雄性マウス腹側海馬の BDNF 機能不全で誘導される表現型である社会的相互作用に対するよりも、性特異的アルコール嗜好性とアルコール抗不安効果に対する急性耐性を生じる</p>			
執筆者			
Moffat JJ, Sakhai SA, Hoisington ZW, Ehinger Y, Ron D.			
掲載誌			
Psychopharmacology (Berl). 2023; 240(2):303-317. doi: 10.1007/s00213-022-06305-3.			
キーワード			PMID:
アルコール、BDNF Val/Met 遺伝子多型、腹側海馬、ヒト遺伝子多型			
要旨			
<p>目的: ヒト遺伝子多型である BDNF のバリン (Val) 66 のメチオニン (Met) への置換 (遺伝子多型) は活性依存性の BDNF 遊離の障害を生じ、このことは、うつ病や不安症などの精神疾患に関連していることが示されている。ストレスや不安は AUD の主要な寄与因子である。先に我々はメチオニンホモ接合体 Met68BDNF マウスは WT (Val68BDNF) と比べて、過剰で強迫的なアルコール摂取行動を示すことを報告した。本研究は Met68BDNF マウスの強迫的アルコール摂取亢進の機序について検討した。</p> <p>方法: 雄性および雌性ホモ接合体 Val68BDNF (Val/Val)、ならびに Met68BDNF (Met/Met) マウスを作成して使用した。マウスの社会的行動は、3 チャンバー社交性/新奇探索性試験、オープンフィールド社会的相互作用試験、社会性条件付け (S) - アルコール (A) 条件付け場所嗜好性 (CPP) (SACPP) および嫌悪性 (CPA) (SACPA) 試験、正向反射消失 (LORR)、高架十字迷路 (EPM) 試験で評価した。マウス腹側海馬での Val68BDNF の過剰発現は AAV1/2-CMV-Val68BDNF-GFP を腹側海馬へ投与して行った。</p> <p>結果: Met68BDNF マウスで、雌性ではなく、雄性マウスで社会的不安様行動が示された。さらに、SACPP/SACPA 試験で、雄性 Met68BDNF マウスは社会的相互作用刺激よりアルコールに対して高い嗜好性を示した。対照的に、報酬としての社会的相互作用無しの ACPP は雄性 Met68BDNF マウスと Val68BDNF マウスで同等であった。雌性マウスではなく、雄性 Met68BDNF マウスはアルコールの急性抗不安作用に対して感受性を示さなかった。このアルコール依存性抗不安作用に対する急性耐性は、Met68BDNF マウス腹側海馬への Val68BDNF の過剰発現で回復した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、Met68BDNF での過剰アルコール摂取が、部分的に、雄性 Met68BDNF マウス腹側海馬 BDNF 情報伝達の機能不全に関連した表現型である高度の社会不安症状とアルコール依存性抗不安作用の欠如に寄与していることを示唆している。また、本研究は Met68BDNF アレルを有する男性は社会不安や社会相互作用に対するよりも、アルコール嗜好性、アルコールの鎮静作用や抗不安作用に対して急性耐性を示すことを示唆する知見を提示するものである。</p>			