

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	24-231	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Identification of phosphodiesterase-7A (PDE7A) as a novel target for reducing ethanol consumption in mice. マウスのエタノール消費を低下させる新たな標的としてのホスホジエステラーゼ-7A の同定			
執筆者			
Wei R, Zong F, Dong J, Zhao W, Zhang F, Wang W, Zhao S, Wang Z, Zhang F, Zhang HT.			
掲載誌			
Int J Neuropsychopharmacol. 2024; 27(8):pyae032. doi: 10.1093/ijnp/pyae032.			
キーワード			PMID:
アルコール依存症、cAMP-PKA/Epac2 経路、PDE7A、性差			39099166
要旨			
<p>目的: 急性エタノール (EtOH) は急速な刺激効果と、それに続く持続する鎮静効果を生じるが、これらの現象には性差のあることが報告されている。cAMP 情報伝達経路は EtOH 応答(刺激効果や鎮静効果)に影響を与え、アルコール使用障害 (AUD) の調節機序としての可能性が示唆されている。ホスホジエステラーゼ (PDE) の EtOH 消費への関与が報告されているが、その作用での性差は検討されていない。PDE7 は神経変性疾患での役割が示されている。しかし、AUD での役割は検討されていない。これらのことから、本研究は EtOH 応答性での性差におけるホスホジエステラーゼ (PDE) の役割について検討を加えた。</p> <p>方法: 雄性および雌性 C57BL/6J マウス (WT) と PDE7 ヘテロ発現抑制 (PDE7-KD) マウスを使用した。EtOH 応答での PDE 亜型発現の変化は、2.5 g/kg を 7 日間腹腔内投与し、処置後、脳を採取して解析した。また、マウスの EtOH 関連行動変化は、自発運動 (EtOH-Loc) と正向反射消失 (LORR) で測定した。マウスの EtOH 消費と嗜好性は、暗期飲酒法 (DID) と 2 ボトル選択法 (2BC) を使用して評価した。cAMP-PKA/Epac2 [cAMP 活性化グアニンヌクレオチド交換因子] 経路の変化は ELISA 法とウエスタンブロット法で解析した。</p> <p>結果: EtOH 急性投与で、雄性マウスと比べて雌性マウスの EtOH-Loc が増加し、LORR での回復時間が短かった。これらは、雌性マウスでの EtOH 刺激に対する感受性の高さと、鎮静への抵抗性の大きさを示している。DID で雌性マウスは雄性マウスより多量の EtOH を消費した。EtOH 投与 2 時間後に、雌性マウスの海馬、前頭前皮質、線条体で PDE7A の発現が増加したが、雄性マウスでの変化はなかった。PDE7-KD 雌性マウスで EtOH-Loc の減少と LORR での変化が認められた。さらに、PDE7-KD 雌性マウスでは EtOH 消費の減少が見られた。PDE7 選択的阻害剤 BRL50481 投与で、WT 雌性マウスの EtOH-Loc の低下、LORR 時間の増加、DID での EtOH 消費の低下が生じたが、これらは雄性マウスでは認められなかった。2BC で、BRL50481 投与は雌性マウスの EtOH 消費と嗜好性を低下させた。また、2BC で雌性マウス線条体の PDE7 タンパク質発現の増加、cAMP レベルの減少、PKA と CREB の活性化の低下、Epac2 と ERK 活性化の低下が生じ、これらの変化は BRL50481 投与で回復した。</p> <p>結論: 本研究は、これまでで初めて、PDE7 は EtOH 摂取行動の調節と性差に関与していることを示した。雌性マウスで PDE7 は選択的に EtOH 応答と消費を抑制し、これには cAMP-PKA/Epac2 経路が関連していることが示唆される。また、本研究は PDE7 が AUD の有効な治療法の標的となることを明らかにした。</p>			