

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	24-257	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>			
Distinct <i>Chrna5</i> mutations link excessive alcohol use to types I/II vulnerability profiles and IPN GABAergic neurons. <i>Chrna5</i> の突然変異の違いが過剰アルコール使用を I/II 型脆弱性特性と IPN(脚間核)GABA 作動性神経細胞に関連付けている			
<b>執筆者</b>			
Tochon L, Henkous N, Besson M, Maskos U, David V.			
<b>掲載誌</b>			
Transl Psychiatry. 2024; 14(1):461. doi: 10.1038/s41398-024-03164-8.			
<b>キーワード</b>			PMID:
アルコール使用障害AUD、 $\alpha 5nACh$ 受容体、脚間核、GABA、I/II 型脆弱性			39505853
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> アルコール使用障害(AUD)は遺伝的要因が関係する多因子性の状態であり、ゲノムワイド関連解析(GWAS)で多くの遺伝子変化が AUD と関連付けられている。GWAS と動物実験で、<math>\alpha 5</math> サブユニット含有ニコチン性アセチルコリン受容体(<math>\alpha 5*nAChR</math>)をコードする遺伝子 <i>CHRNA5</i> の遺伝子変異が、AUD 発症の危険因子として報告されてる。齧歯類では<math>\alpha 5*nAChR</math> は報酬、嫌悪、衝動性、記憶に関連する脳領域に発現していて、発現が最多なのは脚間核(IPN, interpeduncular nucleus) GABA 作動性神経細胞である。<i>CHRNA5</i> 遺伝子変異の中で、SNP が最も多い <math>\alpha 5SNP/rs16969968</math> の AUD の症状との関連が報告されている。しかし、<math>\alpha 5*nAChR</math> 変異のエタノール(EtOH)摂取行動への影響は良く分かっていない。このことから、本研究は AUD やその関連行動と IPN <math>\alpha 5</math> 発現 GABA 作動性神経細胞の関連について検討を加えた。</p> <p><b>方法:</b> 雄性および雌性 C57BL/6J (WT) マウス、<math>\alpha 5SNP</math> 遺伝子導入マウス、<i>Chrna5</i> 遺伝子欠損(<math>\alpha 5KO</math>)マウスを使用した。AUD 関連 EtOH 摂取前特性(不安、刺激欲求、衝動性)は高架十字迷路試験(EPM)、新奇場所嗜好性試験(NPP)、step-down 抑制回避試験(SDIA)で解析した。<math>\alpha 5KO</math> マウス INP GABA 作動性神経細胞への<math>\alpha 5</math> サブユニットの再発現はレンチウイルスベクターを使用して行った(<math>\alpha 5KO-\alpha 5^{IPN-GABA}</math>マウス)。マウスの自発的エタノール摂取は間欠的2ボトル選択法(IA2BC)で行った。</p> <p><b>結果:</b> <math>\alpha 5SNP</math> と<math>\alpha 5KO</math> マウスで EtOH の過剰消費と高い EtOH 嗜好性を生じたが、EPM、NPP、SDIA 試験で Cloninger が定義したヒト AUD の亜型と一致した正反対の脆弱性特性が示された。<math>\alpha 5SNP</math> マウスは I 型様特徴(強い不安と新奇回避性)を示し、一方、<math>\alpha 5KO</math> マウスは II 型様特徴(弱い不安、強い衝動性、刺激欲求性)を示した。INP GABA 作動性神経細胞の<math>\alpha 5</math> サブユニットの再発現(<math>\alpha 5KO-\alpha 5^{IPN-GABA}</math>マウス)で<math>\alpha 5KO</math> マウスで見られた EtOH 消費の増加が回復し、衝動的特性が改善された。</p> <p><b>結論:</b> 本研究は、<i>Chrna5</i> の SNP(rs16969968)あるいは欠損変異はエタノール自発的消費を増加するが、不安、新奇探索、衝動様行動に対して、性関連多様性を含めた AUD の Cloninger I 型および II 型に匹敵する反対の効果をもたらすことを示した。さらに、<math>\alpha 5*nAChR</math> 発現 IPN GABA 作動性神経細胞は EtOH 摂取と運動衝動性の制御で重要な役割を果たしていることが示唆される。個性/行動特性での I 型/<math>\alpha 5SNP</math> および II 型/<math>\alpha 5KO</math> の類似性は行動的、薬理的介入に対する AUD 亜型の応答を理解し、個別化された効果的な治療法の開発の一助になるものと考えられる。</p>			