

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-142	B-210	24-262	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Rapid nongenomic estrogen signaling controls alcohol drinking behavior in mice. マウスで急速な非遺伝子性のエストロゲン情報はアルコール摂取行動を調節している			
執筆者			
Zallar LJ, Rivera-Irizarry JK, Hamor PU, Pigulevskiy I, Rico Rozo AS, Mehanna H, Liu D, Welday JP, Bender R, Asfour J, Levine OB, Skelly MJ, Hadley CK, Fecteau KM, Nelson S, Miller J, Ghazal P, Bellotti P, Singh A, Hollmer LV, Erikson DW, Geri J, Pleil KE.			
掲載誌			
Nat Commun. 2024; 15(1):10725. doi: 10.1038/s41467-024-54737-6.			
キーワード			PMID:
アルコール摂取、エストロゲン情報、性差、非遺伝子性情報、分界条床核			39737915
要旨			
<p>目的: 卵巣由来エストロゲン(E2)は脳の細胞膜関連 E2 受容体(ER)で、シナプス伝達や固有興奮性などの神経機能を急速に調節する情報を生じる。E2 がアルコールや薬物の関連行動を推進する重要な神経調節因子であることが示されている。早期のアルコール摂取は、男性よりも女性でアルコール使用障害(AUD)の危険性を高め、多量アルコール摂取は高いエストロゲンレベルと相関している。しかし、E2 がアルコール摂取や回避行動を引き起こす因果的役割は分かっていない。本研究は雌性マウスでこの点について検討した。</p> <p>方法: C57BL/6J マウスを使用して、血液と脳を採取して解析を行った。雌性マウスの発情周期は膈上皮細胞のアロマターゼ[E2 合成酵素]発現と血漿および脳の E2 濃度から評価した(vaginal cytology tracking strategy)。E2 は LC-MS/MS 法で測定した。脳での E2 受容体発現は、単一核シークェンスと RNAscope-seq で解析した。マウスのアルコール摂取行動は暗期投与方法(DID)で、また回避行動はオープンフィールド試験(OF)、明暗箱試験(LDB)、高架十字迷路試験(EPM)で評価した。脳分界条床核(BNST)の神経活動は <i>ex vivo</i> 脳切片で GCaMP6[カルシウムセンサー]を使用したファイバーフォトメトリー法で解析した。</p> <p>結果: 雌性マウスのアルコール摂取と回避行動は発情周期における末梢 E2 レベルと一致して変動し、発情周期で E2 レベルが低い時(l-E2)よりも高い時(h-E2)に、より多量のアルコール摂取を示し、OF、LDB、EPM での回避行動が低下した(抗不安作用)。電気生理学解析と薬理的操作実験から、h-E2 状態の飲酒促進性効果は、BNST のコルチコトロピン遊離因子(BNST^{CRF})神経細胞の自発興奮性シナプス後電流(sEPSC)頻度を促進して、アルコール摂取でその活性化が亢進する BNST ERαでの非遺伝子性の急速な情報を介して生じていることが示された。一方、h-E2 による BNST^{CRF}神経細胞の興奮は抗不安効果には関与しないことが示された。</p> <p>結論: 本研究の結果は、生殖腺が健全な雌性マウスの脳で、発情周期の状態に関連した卵巣由来 E2 による行動調節で作動している急速な非遺伝子性情報機序を提示した:h-E2 状態はl-E2 状態よりも多量アルコール摂取を亢進し、回避行動が抑制される。さらに、BNST^{CRF}神経細胞での細胞膜関連 ER での非遺伝子性 E2 情報が、BNST^{CRF}神経細胞の興奮を介した E2 の飲酒促進効果を仲介していることを示した。</p>			