

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-142	B-210	24-278	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Synchrony between midbrain gene transcription and dopamine terminal regulation is modulated by chronic alcohol drinking. 中脳遺伝子転写とドパミン神経末端調節との同期性は慢性アルコール摂取で変化する			
執筆者			
Farahbakhsh ZZ, Holleran KM, Sens JP, Fordahl SC, Mauterer MI, López AJ, Cuzon Carlson VC, Kiraly DD, Grant KA, Jones SR, Siciliano CA.			
掲載誌			
Nat Commun. 2025; 16(1):1944. doi: 10.1038/s41467-025-56715-y.			
キーワード			PMID:
アルコール使用障害 AUD、アカゲザル、中脳、ドパミン神経、同調性			39994195
要旨			
<p>目的: アルコール (Alc) 使用障害 (AUD) は禁酒期間でも持続する行動と情動状態の破綻で特徴付けられ、禁酒後でも慢性的な再燃が生じる。AUD で、遺伝子発現と転写で Alc による複雑な変化が時間依存性に神経回路で特異な機能的可塑性を生じ、AUD の主要な行動様式が生じることが推定されている。腹側被蓋野 (VTA) から側坐核 (NAc) へ投射しているドパミン (DA) 神経を構成する中脳辺縁系 DA 回路が、慢性 Alc 曝露応答における機能的可塑性で作動しており、この回路が AUD の多くの様相で重要であることが示唆されている。中脳辺縁系 DA 系の DA 輸送体とシナプス前 DA 遊離に抑制的に作用する κ オピオイド受容体 (KOR) の効率が、Alc 曝露で増強される。一方、このような変化が禁酒後に持続して生じるかは不明である。本研究は、Alc 摂取/禁酒による転写および機能の可塑性変化について、1) NAc の DA 再取り込みと DA 遊離のオピオイド作動性調節での Alc による可塑性の禁酒での持続、2) DA シナプス可塑性持続への上流 (VTA) 細胞転写様式変化の関与を解析して検討した。</p> <p>方法: アカゲザルを使用し、3 回の 30 日強制的禁酒期間と共に 20 ヶ月以上、Alc 自己投与を実施した。処置後、脳切片を調製して解析を行った。また、最後の禁酒期後、NAc の DA 遊離を <i>ex vivo</i> 高速ボルタンメトリー法で測定した。また、VTA の遺伝子発現は RNA-seq 法/と加重遺伝子共発現ネットワーク分析 (WGCNA)/GO 分析で解析した。</p> <p>結果: Alc 摂取/禁酒で、細胞 DA の減少に作用する抑制的調節因子である DA 輸送体機能と KOR 感受性の持続的増強が示され、さらにダイノルフィン遊離の増加が推定された。NAc へ投射する VTA の NAc DA 神経末端機能に関連する遺伝子 (<i>DRD2</i>, <i>OPRK1</i>) の転写と NAc DA 遊離は対照群では相関しないが、Alc 摂取/禁酒群で正の相関を示し、発現と機能の同期性が示唆された。また、NAc の KOR の過感受性は禁酒でも持続し、これには G タンパク質情報 (GIRK 抑制調節増強) の関与が示唆される。さらに、KOR 感受性変化と VTA の <i>OPRK1</i> 発現増加は対照群では相関が認められ、VTA 転写と NAc 軸索 KOR 機能的感受性の同期が示唆されたが、Alc 摂取群での相関は見られなかった。</p> <p>結論: 本研究は、Alc 摂取は持続的な機能的変化を生じ、その変化は長期の禁酒後でも持続することを示した。本研究の結果から、Alc 摂取/禁酒で、VTA の遺伝子発現と NAc DA 神経末端活性機能との関係 (同期) が再編成されることが示唆される。本研究では、禁酒時の生物学的変化 (転写と機能の関連性) に対する知見と AUD の最適な治療的介入のための重要なタイミングについて提示した。</p>			