

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-142	B-210	23-273	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>			
Estrogen signaling in the dorsal raphe regulates binge-like drinking in mice. マウスで縫線核エストロゲン情報は過剰飲酒を調節している			
<b>執筆者</b>			
Torres Irizarry VC, Feng B, Yang X, Patel N, Schaul S, Ibrahim L, Ye H, Luo P, Carrillo-Sáenz L, Lai P, Kota M, Dixit D, Wang C, Lasek AW, He Y, Xu P.			
<b>掲載誌</b>			
Transl Psychiatry. 2024; 14(1):122. doi: 10.1038/s41398-024-02821-2.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
アルコール、過剰飲酒、性差、エストロゲン、縫線核、セロトニン 5-HT			38413577
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> 過剰飲酒 (BAD) はアルコール使用障害 (AUD) 発症の一因となっているが、多くの精神疾患と同様に、AUD の進展やその結果には性差がある。女性での BAD の増加は男性より速やかで、女性はアルコール (Alc) による認知障害や末梢神経障害に対して男性よりも脆弱である。しかし、女性の BAD の病態生理学的理解は限定されている。エストロゲン (ES) が過剰 Alc 摂取を促進し、AUD での性差の一因となっていることが示唆されている。しかし、その機序は不明である。一方、ES が脳セロトニン (5-HT) 系の調節に影響することが示されている。本研究は縫線核 (DRN) 5-HT 神経細胞 (5-HT<sup>DRN</sup>) に対する ES の効果と、その BAD への影響について検討した。</p> <p><b>方法:</b> 実験には雄性マウス (MM) と雌性マウス (FM) を使用した。神経細胞識別のため、C57BL/6J マウスが背景の <i>Esr1-Cre</i> マウス、<i>Esr2-Cre</i> マウス、TPH2-iCreER マウスを使用し、<i>Rosa26-LSL-tdTOMATO</i> マウスと交配させて tdTOMATO を発現させ、免疫蛍光組織化学法で評価した。マウスの慢性 Alc 投与は暗期飲酒法 (DID) で 4 日間行い、その後 DRN を採取して解析を行った。エタノール消費の評価は 9 週間の DID で行った。ES 受容体<math>\alpha</math> (ER<math>\alpha</math>) 発現 (ER<math>\alpha</math><sup>DRN</sup>) および ER<math>\beta</math> 発現 DRN 神経細胞 (ER<math>\beta</math><sup>DRN</sup>) の刺激は化学遺伝学法 (hM3Dq) で実施した。DRN の mRNA は RT-qPCR 法で測定した。DRN 神経細胞活動は脳切片でのホールセルパッチクランプ法で解析した。</p> <p><b>結果:</b> 9 週間 DID で FM は MM より多くの Alc を摂取した。DID で MM の DRN で ES 受容体<math>\alpha</math> (<i>Esr1</i>) と 5-HT 輸送タンパク質 (<i>Sert</i>)、<i>Pet1</i> [5-HT 代謝、再取り込み因子] の mRNA 発現が増加したが、FM での増加はなく、Alc 摂取での性差にはこれらの違いが関連していて、ES/ER/5-HT 情報の役割を示唆される。このことを支持して、未処置 MM の 5-HT<sup>DRN</sup> 神経細胞は、未処置 FM の 5-HT<sup>DRN</sup> 神経細胞と比較して低い基礎発火活性であったが、Alc による興奮 (発火頻度増加と脱分極) に対しては高い感受性であった。この MM の高い感受性は 17<math>\beta</math>-エストラジオール処置で低下し、ES 依存性機序であることが示された。5-HT<sup>DRN</sup> 神経細胞には ER<math>\alpha</math> と ER<math>\beta</math> の両方が発現しているが、ER<math>\alpha</math> 作動薬は 5-HT<sup>DRN</sup> 神経細胞を脱分極 (促進効果) し、ER<math>\beta</math> 作動薬は過分極 (抑制効果) する。両作動薬は MM で 5-HT<sup>DRN</sup> 神経細胞に対するエタノール促進効果を遮断する。5-HT<sup>DRN</sup> 神経細胞のエタノールによるバースト発火に対する ER の抑制効果は、FM での BAD のレベルが MM よりも高いことに貢献していることを示唆している。このことと一致して、FM の ER<math>\alpha</math><sup>DRN</sup> あるいは ER<math>\beta</math><sup>DRN</sup> 神経細胞の化学遺伝学手技による活性化は過剰 Alc 摂取を低下させた。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、DRN 5-HT 系は性で異なっており、DID 慢性 Alc 摂取で性特異的な変化が生じることを示している。ES は ER<math>\alpha/\beta</math> に作用して、Alc による 5-HT<sup>DRN</sup> 神経細胞の急性興奮 (活性化) を抑制し、その結果、女性での高いレベルの過剰 Alc 摂取を生じることが示唆される。</p>			