

報道解禁日時

2002年5月2日(木)
米国東部標準時、午後2時

問合せ先：大永理沙

+ 1-202-326-7088

lonaga@aaas.org

遺伝子が飲酒とストレスを関連付ける可能性を示唆するマウス試験**- サイエンス誌掲載論文 -**

遺伝子検査でストレスにより飲酒を再開する傾向が高い人を見分けられる？

ストレスのはけ口を酒に求める人もいればそうでない人もいるのはなぜか。主要なストレス反応遺伝子の差異が少なくともこの理由の1つである可能性が、ドイツで実施されたマウス試験により示唆された。科学者らはこの研究結果を米国科学振興協会(AAAS)発行のサイエンス誌において報告している。

ハイデルベルク大学およびマックスプランク精神医学研究所の Rainer Spanagel は、多くのストレスを経験した場合、「CRH1」遺伝子欠損マウスは正常マウスよりも多量にアルコールを摂取することを確認した。

この遺伝子の異型を持つヒトが同様の行動を取るならば、きわめて簡単な試験によって、アルコール中毒から回復しつつあるのにストレスが原因で再び飲酒を始める可能性がある患者を確認できるかもしれないという。

「我々のモデルから、アルコール中毒患者に見られる特異な表現型の基礎となる神経生物学的機序が判明したと考える。この遺伝子の異型を持つ患者は特にストレスを感じやすく、酒にはけ口を求める傾向にある」と Spanagel は述べている。

従って心理学者はこうした患者に、ストレスの多い状況への対処法を教えることで彼らを支援できると Spanagel は示唆している。

国立薬害研究所の元所長であり、現在、AAASのCEOを務める Alan Leshner は、「全員ではないが多数の中毒患者にとって、さらには長期間にわたって回復状態にある人々にとっても、ストレスが再び飲酒に走らせる最大原因であることは以前からわかっている。今回の重要な研究によって、こうした影響の基本的機序と、予防・治療に向けた取り組み目標が示された」と述べている。

研究者らは一般に、ストレスによる飲酒や再び酒に溺れる傾向の裏には重大な遺伝的要素が存在する可能性を認めているが、その関連性は十分に理解されていない。複数の研究において、CRH システムと呼ばれる、ストレスに対するホルモン反応や行動反応を調整する脳内のシグナリングネットワークが関与していることが示されている。

同システムのシグナルは、CRH1 と CRH2 という 2 種類の細胞受容体を通じてニューロン間を移動する。Spanagel らは、ストレス関連のさまざまな精神疾患に関与している CRH1 受容体を研究した。

彼らは正常マウスと、CRH1 受容体生成に係わる遺伝子を欠損させた変異マウスとの比較を行った。まず両群に対し飲用として、水分とさまざまな濃度のエタノール（飲用アルコール）溶液を自由選択させた。両群とも 8%アルコール溶液を選択した。

著者らはその後、両群のマウスを 2 種類のストレス下に置いた。1 つは見慣れないマウスによる攻撃、もう 1 つは 3 日間連続で泳がせることであった。各ストレスを経験した後も、すべてのマウスは標準量のアルコールを飲み続けた。

しかし 3 週間後、変異マウスは正常マウスのおよそ 3 倍量のアルコールを飲み始めた。

変異マウスは 6 ヶ月後にはさらに大量の飲酒を続けたが、正常マウスでは試験の 3 ヶ月後も標準量のままであった。

脳の CRH シグナリングシステムが適切に機能していない場合、他のシグナリングシステム、特にグルタミン酸システムに影響を及ぼすと考えられる。当該ネットワークのニューロンは、グルタミン酸受容体を介して送られる化学シグナルを用いて相互伝達を図っている。

ストレスがグルタミン酸システムに何らかの影響を及ぼしたかどうかを確かめるために、著者らは、両群のマウスにおいて特定のグルタミン酸受容体に違いがあるかどうか調べた。結果として、変異マウスのニューロンには NR2B サブユニットと呼ばれる蛋白質が多く含有されていることが判明した。この蛋白質は NMDA 受容体という特殊なグルタミン酸受容体の一部を形成している。

同蛋白質の増加は、側坐核と海馬というアルコールに対し比較的感受性の高い2つの脳領域において観察された。側坐核は脳の報酬系の最重要領域であり、アルコールのすべての強化特性は当該領域から生じる。海馬も記憶や環境調節にとって重要な領域である。

詳細はまだ明らかになっていないが、Spanagelらは、ストレスが原因でニューロンがアルコールに対する感受性の高いNR2Bサブユニットを多く発現すると考えている。

変異マウスのアルコール消費量が増加するのになぜ3週間かかったか、その原因は明らかになっていないという。しかしSpanagelは、過去の研究において、飲酒の増加や減少、また遅延反応や即時反応などありとあらゆるストレス反応が示されたことを指摘した。

「アルコール中毒症の表現型はさまざまであり、個々の基本的機序も異なると思われる」とSpanagelは述べている。

こうした結果をヒトに適用するにはさらなる研究が必要であるが、Spanagelは自身のマウスモデルに大いに確信を持っている。

Spanagelは、「動物における中毒行動は鬱病や精神分裂症の行動よりも、はるかにヒトに当てはめやすい。他の疾患と比べて、きわめて確かな関連性が存在する」と述べている。

* * *

同論文の著者は他に、マックスプランク精神医学研究所のInge Sillaber、Gerhard Rammes、Stephan Zimmermann、Beatrice Mahal、Walter Zieglgaensberger、Wolfgang Wurst、およびFlorian Holsboerの各氏である。Wolfgang WurstはInstitute of Mammalian Geneticsにも在籍。本研究は、Bundesministerium fuer Bildung und Forschung および Volkswagenstiftung から一部支援提供を受けている。