

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-154	12-210	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>		
Role of corticotropin-releasing factor and corticosterone in behavioral sensitization to ethanol. エタノールへの行動的増感現象におけるコルチコトロピン放出因子とコルチコトロピンの役割		
<b>執筆者</b>		
Pastor R, Reed C, Meyer PJ, McKinnon C, Ryabinin AE, Phillips TJ.		
<b>掲載誌</b>		
J Pharmacol Exp Ther. 2012;341(2):455-63.		
<b>キーワード</b>		
エタノール、感作、コルチコトロピン放出因子、コルチコトロピン、視床下部-下垂体-副腎皮質系		
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b> 乱用薬物の反復した使用は、中枢神経系での持続的な変化を生じ、嗜癖行動の発達と持続をもたらす。その際、依存に関連した強迫的な薬物への欲求や再燃に影響しているのが、薬物乱用への感作の基礎をなしている神経適応である。また、反復された薬物投与によって発達する行動的増感現象(Behavioral sensitization)は、長く続く進行性の行動応答であり、神経可塑性の判定指標として用いられている。これまでに、エタノールによる精神運動性感作にはコルチコトロピン放出因子(CRF)1受容体(CRF<sub>1</sub>)が関与しているが知られている。CRF<sub>1</sub>は内因性にCRFやウロコルチン-1(視床下部に存在するストレス関連ホルモン)で活性化される。ウロコルチン-1の遺伝的欠失はエタノールの感作に影響しないことから、CRFがエタノール感作の基礎となる重要なリガンドであると考えられる。この研究はこの点について検討した。</p> <p><b>方法:</b> CRFをコードする遺伝子を欠くヘテロ(HT)およびホモ接合性ノックアウト(KO)マウスを使用した。エタノール(2.5 g/kg)は1回/日、10日間投与した。感作の状態は自発運動活性と正向反射から評価した。また、血液コルチコステロン(CORT)を測定した。</p> <p><b>結果:</b> エタノールによる感作はHTマウスでは正常に生じたが、KOマウスでは欠落していた。また、CORTレベルの顕著な低下がKOマウスでのみ見られた。CRF/CRF<sub>1</sub>がエタノールによる視床下部-下垂体-副腎皮質系の活性化を惹起することから、次に、エタノール感作に関するCORTの効果を検討した。CORT合成阻害剤メチラポンはエタノール感作の獲得を阻止したが、一旦獲得された感作の発現は阻止しなかった。マウスへのCORTの投与は、それに続くエタノール投与に対する運動応答を増感した。しかし、エタノールへの感作を誘導するのに必要なCORTの投与量は、体内でエタノール投与によって上昇する値よりもはるかに高い値であった。従って、エタノールに対する感作を獲得する上でのCRF/CRF<sub>1</sub>の役割をCORT量の変化だけでは説明できない。エタノール感作の発現には、視床下部外のCRF/CRF<sub>1</sub>機序の関与が示唆されている。</p> <p><b>結論:</b> 薬物による神経可塑性、依存、嗜癖行動にはCRFとCRF<sub>1</sub>が重要な役割を果たしている。CRFとCRF<sub>1</sub>は視床下部-下垂体-副腎皮質系の重大な構成成分であり、過剰なエタノール探求や摂取を治療する標的となるであろう。</p>		