

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	15-219	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
Neurokinin-1 receptor antagonism attenuates neuronal activity triggered by stress-induced reinstatement of alcohol seeking. ニューロキニン-1 受容体の拮抗はストレスによって再燃するアルコール探索で引き起こされる神経活動を抑制する			
執筆者			
Schank JR, Nelson BS, Damadzic R, Tapocik JD, Yao M, King CE, Rowe KE, Cheng K, Rice KC, Heilig M.			
掲載誌			
Neuropharmacology. 2015; 99:106-114. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.07.009.			
キーワード			PMID:
アルコール、依存、ストレス、再燃、側坐核、ニューロキニン-1			26188146
要 旨			
<p>目的: 依存は、慢性的に再発を繰り返す疾患で、再発の防止は依存治療における重要な課題である。アルコール依存症患者での再発は、しばしばストレスが原因となって起こる。しかし、現時点で、ストレスが引き金となる再発の危険性を低下させる治療はない。先に我々は、再発ラットモデルで、ニューロキニン-1 受容体 (NK1R) をストレス誘導性再発を防止する候補として同定した。NK1R 拮抗薬は、アルコール探索のストレスによる再発を選択的に低下し、アルコール自己投与の増大を抑制した。しかし、合図 (cue) 誘導性の再発には効果なかった。本研究は、どの脳領域における NK1R の拮抗作用が再発様の行動を阻止するのか、アルコール探索のフットショック (FS) 誘発性再燃をモデルにして検討した。</p> <p>方法: 雄性 Wistar ラットを用い、エタノール (10% (v/v)) の自己投与はレバー押し法で行った。FS ストレスは、0.5 s、0.6 mA の電気ショックを間欠的に 15 分間与え、NK1R 拮抗薬 L822429 (30 mg/kg) は FS ストレス負荷の 60 分前に腹腔内に投与した。また、電流量を段階的に増加して、FS に対する感受性を測定した。c-Fos や情報伝達関連タンパク質の発現は、脳切片の免疫組織学的な解析で検討した。一部の実験では、L822429 を脳室内投与した。</p> <p>結果: FS ストレスに曝露したラットで、扁桃核、側坐核、背側縫線核 (DR)、前頭前皮質、分界条床核などの脳ストレス回路網の脳領域で、Fos の発現量が増加した。NK1R の脳室内投与で、DR と側坐核殻部の FS による Fos の増加は抑制された。DR で、FS で誘導された Fos の発現位置は、トリプトファン水酸化酵素 (TrpH) の発現位置と重なっていて、このことはセロトニン作動性神経の活性化を示している。側坐核殻部で誘導された Fos は、30% がダイノルフィンと 70% はエンケファリンと共発現していた。L822429 の側坐核殻部への注入は、アルコール探索のストレス誘導性再発を阻止した。対照的に、L822429 の DR への投与では効果なく、DR での NR1K による神経活性化は間接的なものであることが示唆される。</p> <p>結論: 本研究の結果は、アルコール探索のストレス誘発性の再燃には NK1R が関与していること、NK1R 活性で影響され、再燃に影響を与えているのは側坐核殻部と背側縫線核であることを示している。側坐核殻部で NK1R は直接的に作用し、エンケファリン発現神経に影響を与えらる。</p>			