

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	15-231	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
Operant ethanol self-administration increases extracellular-signal regulated protein kinase (ERK) phosphorylation in reward-related brain regions: selective regulation of positive reinforcement in the prefrontal cortex of C57BL/6J mice. オペラント条件付けエタノール自己投与は報酬関連脳領域の細胞外シグナル調節キナーゼ (ERK) のリン酸化を上昇させる:C57BL/6J マウスの前頭前皮質における正の強化効果の選択的調節			
執筆者			
Faccidomo S, Salling MC, Galunas C, Hodge CW.			
掲載誌			
Psychopharmacology (Berl). 2015; 232(18):3417-30. doi: 10.1007/s00213-015-3993-z.			
キーワード			PMID:
アルコール、強化効果、ERK、MAPK、依存、前頭前皮質、側坐核、扁桃 体			26123321
要旨			
<p>目的:アルコール依存症の効果的な薬物療法の進展のためには、エタノールの正の強化効果の機序を理解する必要がある。エタノール自己投与は、多くの神経伝達物質や神経ペプチド受容体系によって調節されていることが知られており、エタノールの強化作用を制御している受容体下流の細胞情報経路を解明することに焦点があてられている。セリン-スレオニンキナーゼである ERK1/2 は、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ (MAPK) ファミリーの一つであり、活性化リン酸化体 ERK (pERK1/2) は転写因子や最初期遺伝子の誘導などの多くの神経過程に影響を与える。ERK1/2 のリン酸化は、急性ならびに慢性エタノール曝露やアルコール断酒期に変化する。さらに、pERK1/2 は、エタノールの報酬効果を調節している側坐核 (NAC)、扁桃体 (AMY)、前頭前皮質 (PFC) に豊富に発現している。本研究では、エタノールの自己投与に先立って PFC、NAC、AMY の ERK1/2 を薬理的に阻害し、pERK1/2 に関するオペラント条件付けエタノール自己投与の効果について検討した。</p> <p>方法:C57BL/6J マウスを用い、エタノール(9%)オペラント条件付自己投与(OESA、レバー押し定率強化4スケジュール、対照は2%ショ糖溶液)を訓練した。30回の自己投与訓練後、脳切片を調製し、pERK1/2を免疫組織化学的に解析した。MEK阻害薬SL327(0.3-1.7 μg)は各脳領域に脳室内投与した。</p> <p>結果:PFC、NAC、AMYのpERK1/2免疫活性は、OESAで増加した。PFCへのSL327(1.7 μg)の投与はエタノール自己投与を増加し、NACへの投与ではエタノール自己投与に影響しなかったが、ショ糖の強化応答を抑制した。また、AMYへのSL327の投与で、エタノールおよびショ糖の強化応答は変化しなかった。</p> <p>結論:OESAは、PFCとNAC、AMYのpERK1/2活性化を増加する。しかし、PFCのERK1/2活性のみがエタノール自己投与を調節している。これらの結果は、エタノールによるPFCでのERK1/2の活性化が、エタノールの正の強化作用を仲介する薬理的効果で重要であることを示唆している。</p>			