

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	16-210	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Supersensitive kappa opioid receptors promotes ethanol withdrawal-related behaviors and reduce dopamine signaling in the nucleus accumbens. 高感受性のカプパ-オピオイド受容体はエタノール離脱関連行動を促進し側坐核でのドパミン情報伝達を低下させる		
執筆者		
Rose JH, Karkhanis AN, Chen R, Gioia D, Lopez MF, Becker HC, McCool BA, Jones SR.		
掲載誌		
Int J Neuropsychopharmacol. 2016; 19(5). pii: pyv127. doi: 10.1093/ijnp/pyv127.		
キーワード		PMID:
エタノール、不安、強迫、ボルタンメリー、オピオイド受容体、ドパミン		26625893
要旨		
<p>目的: エタノールの慢性曝露で側坐核 (NAC) のドパミン (DA) 情報伝達は抑制され、そして、そのことがエタノール離脱に関連した負の情動性症状に関与していると考えられている。オピオイドκ受容体 (KOR) は、離脱後に生じる過剰な飲酒や不安様行動に関係しているおり、また、側坐核の DA 遊離を抑制することが示されている。これらのことから、KOR 機能と DA 情報伝達での変化が、エタノール慢性摂取後の断酒時に観察される行動変化をもたらしていると推測される。本研究はこの点について検討した。</p> <p>方法: 雄性 C57 マウスを使用し、マウスへの慢性間欠的エタノール投与 (CIE) の方法は、[エタノール蒸気曝露、4 日間-エタノール非曝露 72 時間] を 1 サイクルとして、5 回繰り返して行った。エタノールに対する嗜好性と消費量は、2 ボトル選択法で解析した。エタノール離脱に関連した負の感情は、ガラス玉覆い隠し試験 (marble burying test) で評価した。KOR の機能的変化は、NAC を含む脳切片で DA 遊離をボルタンメリー法 (FSCV) で測定することで解析した。</p> <p>結果: CIE 負荷したマウスでは、対照と比べて、エタノール摂取量とガラスの玉覆い隠しが上昇していた。この上昇は KOR の選択的遮断薬ノルピナルトフィン (norBNI) の処置で抑制された。CIE 曝露のないマウスへの KOR 刺激薬 U50,488 の投与で、CIE 負荷マウスで観察されたのと同様の行動変化 (エタノール摂取量と嗜好性の上昇) が生じた。FSCV 解析の結果は、CIE は NAC における DA 遊離の低下と取り込み速度の増加が生じ、この領域の DA 環境の低下を促進していることを示した。U50,488 による KOR の活性化は、対照と CIE マウスの両方で、用量依存的に DA 遊離を低下させた。しかし、この抑制効果は CIE マウスの方が大きく、このことは CIE マウスでの KOR の感受性の亢進を示唆している。</p> <p>結論: 本研究の結果から、CIE によるエタノール消費の増加と不安/強迫様行動の亢進は、NAC での KOR 感受性の上昇と DA 情報環境の低下によってもたらされていることが示唆される。エタノールに慢性摂取による行動と神経生物学的な変化を防ぐには KOR 拮抗薬の利用が有効であると考えられる。</p>		