

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	16-241	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>			
Ventral pallidum output pathways in context-induced reinstatement of alcohol seeking. アルコール探索の文脈誘発性復活における腹側淡蒼球出力回路の役割			
<b>執筆者</b>			
Prasad AA, McNally GP.			
<b>掲載誌</b>			
J Neurosci. 2016; 36(46):11716-11726.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
アルコール、アルコール依存、復活、再燃、腹側淡蒼球、DREADD			27852779
<b>要 旨</b>			
<p><b>目的:</b> 腹側淡蒼球 (VP) は、乱用薬物の強化効果や薬物探索の復活に関わっている部位である。VP 神経は、腹側被蓋野 (VTA) や視床下核 (STN)、視床下部外側部などへ強い投射を行っている多様な出力回路の起始部にあたるが、しかし、これらの VP 出力回路が薬物探索の復活で果たしている役割は殆ど分かっていない。本研究は、この点について神経線維連絡解析法 (NATT) と化学遺伝学的 (chemogenetic) 解析法 (CGT) を組み合わせて検討を行った。</p> <p><b>方法:</b> 雄性 Sprague Dawley ラットを用いた。アルコール探索行動解析のためのラットの行動訓練はオペラント箱を使用し、報酬として 0.6 mL の 4% (v/v) アルコールビールを与え、①マガジントレーニング[応答訓練]、2 日間、②文脈条件自己投与訓練、10 日間、③文脈条件(記憶)消去訓練、4 日間を行い、24 時間後にアルコール探索行動を解析した。文脈条件は、視覚[明-暗]、床の触覚[アクリル-格子]、嗅覚[バラ-ハッカ]を組み合わせて使用した。NATT には、コレラ毒素 b サブユニットに AlexaFluor-488 (CTb-488) あるいは AlexaFluor-566 (CTb-555) を結合させたものを使用した。また、CGT には DREADD [Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs: デザインされた薬剤で特異的に活性化するデザインされた受容体(内因性リガンドに対して親和性が低い)] の hM3Dq (促進性) と hM4Di (抑制性) を使用した。CTb-488、CTb-555、hM3Dq、hM4Di のベクターは脳室内投与し、これらの脳での発現は、免疫組織化学的に解析した。</p> <p><b>結果:</b> NATT での解析結果は、ラットで消去されたアルコール探索の文脈誘発性の復活には、VP 神経から VTA か STN への投射が必要とされることを示している。さらに、DREADD を用いた CGT の結果は、アルコール探索の文脈誘発性復活と再獲得は VP の刺激で上昇し、抑制で低下することを示した。文脈誘発性復活での VP-VTA と VP-STN 経路の役割を、CGT 連絡遮断手法を用いて検討した [VP-VTA と VP-STN での hM4Di の発現を、対照では同側に、連絡遮断では対側に行う]。その結果、VP-VTA あるいは VP-STN 経路、いずれかの遮断で、アルコール探索の復活と再獲得は低下した。さらに、VP-VTA あるいは VP-STN の連絡遮断は、アルコールに応答してアルコールを摂取するラットの意欲を低下させた。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、VP から VTA や STN への多様な出力回路が、アルコール探索の再燃に関与していることを示し、薬物探索の復活における VP の役割は、従来の理解よりも複雑であることが示唆している。</p>			