

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	17-212	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>			
Extended amygdala to ventral tegmental area corticotropin-releasing factor circuit controls binge ethanol intake. 拡張扁桃体から腹側被蓋野の副腎皮質刺激ホルモン放出因子回路は過剰なエタノール摂取を調節している			
<b>執筆者</b>			
Rinker JA, Marshall SA, Mazzone CM, Lowery-Gionta EG, Gulati V, Pleil KE, Kash TL, Navarro M, Thiele TE.			
<b>掲載誌</b>			
Biol Psychiatry. 2017 Jun 1;81(11):930-940. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.02.029.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
エタノール、過剰アルコール摂取、副腎皮質刺激ホルモン放出因子(CRF)、拡張扁桃体、腹側被蓋野			27113502
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> 中程度の制御された飲酒からエタノール依存状態への移行には、通常、エタノールの過剰消費(BEI)から、その消費量が最高潮となり、ついには制御できない消費に至る中間的な時期がある。従って、BEI に関与している機序を理解することは、アルコール依存への移行を阻止する上で重要である。腹側被蓋野(VTA)の副腎皮質刺激ホルモン放出因子(CRF)情報が齧歯類のアルコール消費を調節していることが示されている。CRF は主として CRF<sub>1</sub> 受容体(CRF<sub>1</sub>R)を介して作用し、依存によるエタノール摂取を制御している。しかし、CRF/CRF<sub>1</sub>R 情報伝達系に対する BEI の効果は分かっていない。また、CRF<sub>2</sub>R や CRF 神経回路の役割についても不明である。本研究は、これらの点について検討した。</p> <p><b>方法:</b> C57BL/6Jマウス(8-10週齢)を用いた。エタノールの投与は、暗期飲酒法(DID)で4日間行った。VTAへの薬物投与は、VTAへ挿入したカニューレを介して行った。分界条床核(BNST)からVTAへのCRF投射の役割の解析は、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され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)]を用いた化学遺伝学的(chemogenetic)解析法で行った。タンパク質はウェスタンブロット法で、mRNAはRT-PCR法で測定した。</p> <p><b>結果:</b> VTA内へのCRF<sub>1</sub>R拮抗剤(アンタルミン)あるいはCRF<sub>2</sub>R活性化剤(ウロコルチンⅢ)の投与で、マウスのエタノール摂取は減少し、この効果はCRF<sub>1</sub>R遮断剤(NBI35969)とCRF<sub>2</sub>R遮断剤(K41498)の投与で消失した。VTA内のCRF神経の化学遺伝学的阻害でBEIは変化しなかったが、BNSTからVTへ投射しているCRF神経の阻害でエタノール摂取は減少した。BEIで、VTAのCRF<sub>1</sub>Rタンパク質レベルの減少とCRF mRNAの増加がみられた。</p> <p><b>結論:</b> 本研究は、次の新たな証拠を提示した: 1) CRF<sub>1</sub>R 遮断による BEI の抑制には、CRF<sub>2</sub>R 情報との相互作用が必要とされ、CRF<sub>2</sub>R の活性化は BEI を低下させる、2) VTA へ投射する BNST の CRF 神経の阻害は、BEI を抑制する、3) BEI は VTA-CRF 系に関連したタンパク質と mRNA を変化させる。これらのことから、エタノールによる BNST から VTA への CRF 投射の活性化が、BEI の進展に重要な関与をしていることが示唆される。</p>			