

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	16-252	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>			
Ethanol drives aversive conditioning through dopamine 1 receptor and glutamate receptor-mediated activation of lateral habenula neurons. エタノールはドパミン受容体 1 とグルタミン酸受容体を介した外側手綱核神経の活性化によって嫌悪条件付けを誘導する			
<b>執筆者</b>			
Zuo W, Fu R, Hopf FW, Xie G, Krnjević K, Li J, Ye JH.			
<b>掲載誌</b>			
Addict Biol. 2017;22(1):103-116. doi: 10.1111/adb.12298.			
<b>キーワード</b>			PMID:
アルコール乱用、条件付け場所嫌悪、cAMP 情報伝達、視床上部脳切片、外側手綱核 (LHb)			26283508
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> 多くの習慣性薬物と同様に、エタノールは報酬効果と嫌悪効果の両方を持ち、これらは薬物の探索や常習性に影響する。近年、エタノールによる嫌悪効果に関して、多くの嫌悪関連行動における重要な調節的役割から外側手綱核 (LHb) が着目されている。本研究は、<i>in vitro</i> でのエタノール曝露が LHb 神経の電氣的発火とグルタミン酸情報伝達に影響するかどうか、ならびに、LHb 活性は <i>in vivo</i> でのエタノールによる条件付け嫌悪の獲得に関連しているかどうかについて検討した。</p> <p><b>方法:</b> Sprague-Dawley 系ラットを使用し、視床上部冠状脳切片を調製し、神経系の活性は電気生理学的に解析した。c-Fos の発現は免疫組織学的に測定した。ラットの LHb への <i>in vivo</i> での薬物投与は脳室内微量注入法で行った。エタノールによる嫌悪効果は、条件付け嗜好試験で解析した。</p> <p><b>結果:</b> 視床上部脳切片の実験結果で、低用量のエタノール (1.4 mM) は、LHb 神経の発火を約 60%促進し、エタノールの効果はグルタミン酸受容体遮断薬 (AP5、DNQX) で抑制された。エタノールは、シナプス前グルタミン酸遊離を増加し、この効果の約半分はドパミン受容体 1 (D1R) と cAMP 依存性情報伝達経路によって媒介されていることが示された。これらの <i>in vitro</i> の結果と一致して、ラットの <i>in vivo</i> でのエタノール (0.25 g/kg、腹腔内投与) 投与で、神経活動性の指標である c-Fos の LHb 領域での発現が増加した。同様に、<i>in vivo</i> で投与された同用量のエタノールは、強い条件付け場所嫌悪性効果を生じ、この効果は LHb の D1R や神経活性の阻害によって抑制された。対照的に、高用量のエタノール (2 g/kg) は条件付け場所嗜好性効果を生じ、この効果は LHb の D1R や神経活性の阻害で亢進し、一方、LHb への AMPA や D1R 刺激薬 SKF38393 の投与で抑制された。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の <i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> での結果は、エタノールは D1R とグルタミン酸受容体を介して LHb の興奮性を増加することを初めて示した。このエタノールの作用は、エタノールに関連した嫌悪効果に貢献している LHb 嫌悪情報の基礎を成すものである。LHb 活性の D1R やグルタミン酸受容体を介した制御は、アルコール乱用の防止や処置の治療で有効であると考えられる。</p>			