

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-141	16-259	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>		
Deficits in the extinction of ethanol-seeking behavior following chronic intermittent ethanol exposure are attenuated with positive allosteric modulation of mGlu5. 慢性間欠的エタノール曝露後のエタノール探索行動消去学習での欠陥は mGlu5 の陽性アロステリック修飾物質で抑制される		
<b>執筆者</b>		
Gass JT, McGonigal JT, Chandler LJ.		
<b>掲載誌</b>		
Neuropharmacology. 2017; 113(Pt A):198-205. doi:10.1016/j.neuropharm.2016.10.005.		
<b>キーワード</b>		PMID:
アルコール、慢性間欠的エタノール曝露(CIE)、消去学習、グルタミン酸、mGlu5、陽性アロステリック修飾物質(PAM)、内側前頭前皮質		27725153
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b> アルコール依存症は、過剰なアルコール消費とアルコール離脱の失敗で特徴付けられる慢性的に再発を繰り返す疾患である。再発は、アルコール依存症の治療で最も問題になる点で、エタノールに関連した誘発刺激(cue)で引き起こされる。アルコール依存症の治療に、消去学習を基礎とした飲酒誘発曝露療法が実施されているが、その効果は上がっていない。しかし、mGlu5(代謝型グルタミン酸受容体 5)の陽性アロステリック修飾物質(PAM、positive allosteric modulator) CDPPB によるアルコール探索行動の消去学習の増強が報告されている。本研究は、慢性アルコール曝露後のアルコール探索行動の消去学習の変化と、消去学習に対する CDPPB の作用について検討した。</p> <p><b>方法:</b> 雄性 Wistar 系ラットを用いた。エタノールの投与と消去学習は以下のスケジュールで行った；①出生後 65 日(PD65)-PD79、2 ボトル選択法でのエタノールの投与、②PD80-90、光および音条件付け自発エタノール投与、③PD91-105、間欠的エタノール蒸気曝露(CIE 曝露、14 時間曝露-10 時間離脱)、④PD106-112、離脱、④PD113、エタノール自発投与と消去学習試験。消去学習試験は、光と音を誘発刺激として使い、エタノールの自発投与が 20%以下に低下した場合を消去学習の確立とした。CDPPB(30 mg/kg、皮下投与)は消去学習試験開始 20 分前に投与した。</p> <p><b>結果:</b> CIE 曝露したラットは、CIE 曝露前と比較して、より多くのエタノールを消費した。消去学習試験で、CIE 曝露ラットのエタノール自発投与は増加し、対照ラットと比較して、消去学習が確立するまでにより多くの訓練が必要とされた。CDPPB の投与は、対照ラットで消去学習を促進し、また、CIE 曝露ラットで上昇していた消去学習に対する抵抗性を減弱させた。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、慢性エタノール曝露は、エタノール摂取を増加させ、エタノール探索行動の消去学習の欠陥を生じることを示している。mGlu5 PAM である CDPPB は CIE で生じる消去学習の欠陥を抑制することが示され、CDPPB のような化合物は、消去学習治療の効果を増強することでアルコール使用障害再発の頻度を低下することで有効であると考えられる。</p>		