

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-153	B-210	17-240	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Abstinence from prolonged ethanol exposure affects plasma corticosterone, glucocorticoid receptor signaling and stress-related behaviors. エタノール長期曝露後の断酒は血漿コルチコステロン、グルココルチコイド受容体情報伝達、ストレス関連行動に影響を及ぼす			
執筆者			
Somkuwar SS, Vendruscolo LF, Fannon MJ, Schmeichel BE, Nguyen TB, Guevara J, Sidhu H, Contet C, Zorrilla EP, Mandyam CD.			
掲載誌			
Psychoneuroendocrinology. 2017; 84:17-31. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.06.006.			
キーワード			PMID:
エタノール、コルチコステロン、グルココルチコイド受容体、攻撃性、不安、断酒、内側前頭前野			28647675
要旨			
<p>目的: アルコール依存症には、視床下部-下垂体-副腎(HPA)系の調節異常が関連しており、これらは負の感情状態や依存症の易再発性を亢進すると考えられている。また、HPA 系の調節異常(血漿コルチゾールレベルの異常、コルチゾール情報伝達応答の低下)が不安や攻撃性に関連していることが示唆されている。しかし、アルコール使用障害での不安や攻撃性とコルチゾールとの関連性は不明である。本研究は、エタノール(EtOH)中毒-離脱-断酒サイクルが血漿コルチコステロン(CORT)レベル、内側前頭前野(mPFC)のグルココルチコイド受容体(GR)、易怒性および不安様行動に与える効果について検討した。</p> <p>方法: 雄性 Wistar 系ラットを用いた。ラットへの EtOH の処置は、慢性間欠的 EtOH 蒸気曝露法(CIE)で 7 週間行い、その後、強制的な禁酒(2-28 日)を行った。また、ラットの EtOH 自己投与(10%w/v)はオペラント条件付け法で訓練した。EtOH 投与後のラットから脳組織を調製し、GR 機能はセリン 211 のリン酸化をウエスタンブロット法で測定して解析した。ラットの攻撃性は“瓶洗浄ブラシ易怒性試験(the bottle brush irritability test(BBIT))”[回転するブラシを攻撃刺激として、それに対するラットの攻撃性および防御性行動を指標として評価する]で解析した。不安行動は、高架十字迷路法で評価した。</p> <p>結果: CIE で CORT は増加し、断酒早期(禁酒後 1-11 日)で一時的に減少し、断酒後期(禁酒後 17-27 日)で禁酒前のレベルに戻った。CIE からの急性離脱期(8 時間後)に、易怒性および不安様行動は亢進し、断酒早期(禁酒後 8 日)で不安様行動は低下した。mPFC の GR 情報伝達機能は、断酒早期~長期で一時的に低下した。さらに、CIE 処置無しでの EtOH 自己投与(ED: ethanol drinking)、および CIE 処置ラットでの EtOH 自己投与(CIE-ED)で、飲酒期の CORT レベルは増加した。また、CIE-ED と ED の急性離脱期で、mPFC の GR 発現と機能は低下し、この効果は、抗グルココルチコイド作用薬ミフェプリストンの投与で回復した。CIE-ED と ED で、断酒後期での著しい EtOH 探索の再発が生じ、mPFC の GR 発現は増加した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、CIE からの急性離脱は、GR 情報伝達や CORT、負の感情での著しい変化を生じ、これらのことが過剰な飲酒を促進していることを示している。また、CIE-ED と ED での EtOH で誘発される再発に対する脆弱性の亢進は、mPFC での GR 発現の変化で仲介されていることを示している。</p>			