研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	17-254	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Role of κ-opioid receptors in the bed nucleus of stria terminalis in reinstatement of alcohol seeking.
アルコール探索の再燃における分界条床核 κ-オピオイド受容体の役割

執筆者

Lê AD, Funk D, Coen K, Tamadon S, Shaham Y.

掲載誌

Neuropsychopharmacology. 2018; 43(4):838-850. doi: 10.1038/npp.2017.120.

キーワード	PMID:
アルコール、探索、再燃、κ-オピオイド受容体、分界条床核、ストレス	28589966

要　旨

目的：κ-オピオイド受容体（KOR）とその内因性のリガンドであるダイノルフィンは、ストレス誘導性のアルコール探索に関与しているが。急性ストレスは、感情や動機付け、薬物探索などに関与している脳領域である分界条床核（BNST）や扁桃体でのダイノルフィンの遊離を促進する。また、慢性ストレスは KOR 機能に対して長く持続する効果をもたらす。しかし、その詳細な機序は不明である。以前、我々は KOR 刺激薬 U50,488 の末梢投与がストレス様嫌悪状態を生じ、アルコール強化応答の消去後にアルコール探索を復元することを示した。本研究では、U50,488 によるアルコール探索の再燃に関与している脳部位について検討した。

方法：雄性 Long-Evas 系ラットを使用した。エタノール（12%$^{w}/_{v}$）は投与飲料水として自己投与法で 23-30 日間与え、アルコール強化応答の消去後、アルコール探索の再燃に関する U50,488（0、1.25、2.5、5 mg/kg）の効果について測定した。U50,488 投与後、脳切片を調製し、背内側（dmPFV）・腹内側前頭前皮質（vmPFC）、前頭眼窩野（OFC）、側坐核核部（NAc-c）・殻部（NAc-s）、背側（dBNST）・腹側 BNST（vBNST）、扁桃体中心核（CeA）・基底外側核（BLA）、外側視床下部（LH）、背側（DRN）・内側縫線核（MRN）、孤束核（NTS）での Fos 発現を免疫組織化学的に測定した。

結果：U50,488 の末梢投与によるアルコール探索の再燃は、複数の脳領域（dmPFC、vmPFC、OFC、Nac-c、NAc-s、dBNST、vBNST、CeA、LH、DRN、MRN、NTS）での Fos 発現の上昇と関連し、そのなかで、dBNST および vBNST での Fos 発現がアルコール探索と相関した。BNST への nor-BNI（κ-オピオイド受容体拮抗薬）のカニューレを介した脳室内投与で、U50,488 によるアルコール探索の再燃は阻止された。また、U50,488 の BNST への脳室内投与は、末梢投与による再燃薬物効果に類似した結果を生じた。

結論：本研究の結果は、BNST はアルコール探索の U50,488 による再燃に関与していることを示し、薬理的嫌悪刺激で誘導されるアルコール探索の再燃で果たしている BNST の役割について新たな知見を提示した。また、BNST での KOR/ダイノルフィン機序は、ストレス誘導性アルコール探索で重要な働きをしていることが示唆される。