

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	20-212	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
A persistent alcohol cue memory trace drives relapse to alcohol seeking after prolonged abstinence. 持続的なアルコール誘発刺激記憶痕跡は長期の断酒後のアルコール探索の再燃を誘導する			
執筆者			
Visser E, Matos MR, van der Loo RJ, Marchant NJ, de Vries TJ, Smit AB, van den Oever MC.			
掲載誌			
Sci Adv. 2020; 6(19):eaax7060. doi: 10.1126/sciadv.aax7060.			
キーワード			PMID:
アルコール使用障害、neuronal ensembles(神経細胞集団)、探索行動、再燃、内側前頭前皮質(mPFC)、遺伝子トラップ法(viral-Trap)			32494694
要旨			
<p>目的: アルコール使用障害(AUD)の特徴は、断酒期間に再燃が発生する危険性が高いことである。再燃は、アルコール(Alc)に関連した環境的なcue(誘発刺激)の曝露によって回復する持続的なAlc記憶が引き金になる。しかし、Alc:cue連関(Alcとcueとの連関)の長期の保存で働いている神経回路はほとんど分かっていない。これまでの研究結果で、内側前頭前皮質(mPFC)がAlcや薬物の探索に関係していることが報告されており、さらに、mPFCがAlc:cue連関に関与していることが示唆されている。Alc関連行動などの学習行動の発現は、まばらに分布した「神経細胞集団(NE、neuronal ensembles)」の活性化によって仲介されている。しかし、NEが、再燃を誘発するAlc:cue連関の保存に働いている長期の身体的記憶痕跡として機能しているかどうか明かでない。この点について、本研究は、Alc-cue(アルコール誘発刺激)の存在下でAlc自己投与期間中に活性化されるmPFCの神経細胞が、Alc摂取中止後のcueによるAlc探索で引き続き必要とされるかどうか検討した。</p> <p>方法: C57BL/6Jマウスを使用し、Alc自己投与(SA)をAlc-cue(黄色光)下でオペラント条件付けで訓練した。3週間の断酒後、記憶消去訓練を行い、刺激誘発性Alc探索行動を測定して、Alc探索の再燃を評価した。mPFC神経細胞の識別と制御はウイルス-遺伝子トラップ法(viral-Trap)[Fosプロモーターとの組合せで、活性化された神経細胞でのDREADD hM4Di-mCherryの持続的な発現が可能]で行い、発現プラスミドはmPFCへ投与した。mPFCの抑制はhM4Di-mCherryで化学遺伝学手技で行った。脳組織のタンパク質(Fos、GAD67)発現は、脳切片の調製後、免疫組織化学法で測定した。</p> <p>結果: cue条件でのAlcSAで、mPFCのNEが活性化された。Alc探索再燃期(1ヶ月後)の、これらNEのhM4Di-mCherryによる選択的な抑制で、cue誘導性のAlc探索の再燃が軽減された。Alc非関連性の文脈cue(cueとなる光のない状態)やショ糖SAで活性化されるmPFCNEの抑制は、再燃行動に影響を与えず、Alc探索の阻害効果は、AlcSAで活性化されたNEに特異的である。cueに付随したAlc消費で活性化されたmPFCNEは、Alc摂取停止の長期間後でも、cueで惹起される再燃を仲介する持続的な記憶痕跡として機能している。</p> <p>結論: 本研究の結果は、mPFCでの特定のNEは、Alc:cue連関の重要な保存機序として機能していることと、Alc再燃の脆弱性に対する治療での有効な標的であることを示している。</p>			