

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	20-219	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>			
Dissociable mesolimbic dopamine circuits control responding triggered by alcohol-predictive discrete cues and contexts. アルコールを予測させる個別の誘発刺激と文脈刺激で引き起こされる応答は異なった中脳辺縁系ドパミン回路が調節している			
<b>執筆者</b>			
Valyear MD, Glovaci I, Zaari A, Lahlou S, Trujillo-Pisanty I, Andrew Chapman C, Chaudhri N.			
<b>掲載誌</b>			
Nat Commun. 2020; 11(1):3764. doi: 10.1038/s41467-020-17543-4.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
アルコール依存、探索行動、文脈刺激、側坐核、化学遺伝学			32724058
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> 薬物の使用と関連した文脈刺激 (context-cue) [場所や環境が条件刺激となる]は、消失した薬物探索行動が再生(再燃)される引き金となる。薬物に対する個別誘発刺激 (discrete-cue) [音や光]と文脈刺激の薬物探索行動促進での関連や、その際に機能している神経過程は十分には分かっていない。ドパミン (DA) は、誘発刺激-報酬学習の具体化や発現で重要であり、誘発刺激への応答で腹側被蓋野 (VTA) DA 作動性神経細胞が活性化され、VTA に支配されている側坐核 (NAc) での DA 遊離が生じる。また、側坐核核部 (NAcC) と側坐核殻部 (NAcS) が、誘発刺激や文脈刺激の違いで異なる役割を果たしていることが推測される。本研究は、アルコール (Alc) 探索行動の誘導における個別誘発刺激と Alc 関連文脈刺激との関連、および、その機序について化学遺伝学手技を使用して検討した。</p> <p><b>方法:</b> 雄性 Long-Evans 系ラットを用いた。Alc はラットへ飲料水 (15% エタノール) として投与した。文脈刺激には、文脈刺激 1 (ケージ壁: 黒色、床: ポリカーボネート、匂い: レモン) と文脈刺激 2 (透明、金網、アーモンド) を使用し、Alc 供給をいずれかの環境で行い、Alc 文脈刺激とした。個別誘発刺激には、10 秒間の白色雑音あるいはクリック音を使用した。Alc 条件付け誘発刺激 (CS) では、Alc 供給をいずれか誘発刺激と共に行った。VTA の阻害は、DREADD (hM4D(Gi)) を VTA へ投与し、化学遺伝学的に行った。VTA 神経細胞の活動は、脳切片を調製し、ホールセルパッチクランプ法で解析した。脳組織の解析は、ニッスル染色で行った。</p> <p><b>結果:</b> Alc 文脈刺激は、Alc を予測させる CS による液体ポート (Alc 供給装置) への侵入 (CS 誘導性 Alc 探索行動) を増加させた。この効果は、複数の Alc 探索行動の評価を通じて持続し、消去処置 (Alc 供給の停止) で減少した探索行動は、Alc 文脈刺激で復元された。エチクロプリド (DA D2 受容体拮抗薬) のラットへの投与、あるいは VTA DA 神経細胞の化学遺伝学的阻害で、CS 誘導性 Alc 探索は低下した。NAcC の VTA DA 終末の hM4D(Gi) による抑制で、文脈刺激の種類とは関わりなく CS 誘導性 Alc 探索は減少したが、一方、NAcS の抑制は CS 誘導性 Alc 探索の Alc 文脈刺激による増加を選択的に低下した。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、文脈刺激は、Alc を予測させる個別誘発刺激に対して強力で持続的な影響を与えることを示し、個別誘発刺激で誘導される Alc 探索と、この行動の文脈刺激による増強は VTA-NAcC と VTA-NAcS の異なる中脳辺縁系 DA 回路で制御されていることが示唆される。</p>			