

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-153	B-210	20-220	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>			
Alcohol drinking alters stress response to predator odor via BNST kappa opioid receptor signaling in male mice. 雄性マウスでアルコール消費は分界条床核(BNST)のκ-オピオイド受容体情報伝達を介して捕食動物の匂いに対するストレス応答を変化させる			
<b>執筆者</b>			
Hwa LS, Neira S, Flanigan ME, Stanhope CM, Pina MM, Pati D, Hon OJ, Yu W, Kokush E, Calloway R, Boyt K, Kash TL.			
<b>掲載誌</b>			
eLife. 2020; 9:e59709. doi: 10.7554/eLife.59709.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
アルコール離脱、ストレス、κ-オピオイド受容体、プロダイノルフィン、捕食動物臭(predator odor)、分界条床核、皮質辺縁系			32692311
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> 継続的なアルコール(Alc)飲酒と離脱の経験は、長期間の禁酒でのストレスに対する応答や行動感受性の亢進を生じる。反対に、臨床研究では Alc 依存患者のストレス応答の鈍化が認められ、患者で見られる負のストレス対処は多量飲酒の徴候になることが示されている。Alc 飲酒がその後のストレス応答に与える効果と機序は良く分かっていない。脳ストレス情報伝達系である神経ペプチドの プロダイノルフィン(Pdyn)とその受容体のκ-オピオイド受容体(KOR)の Alc 使用障害と気分障害に関する研究が報告されているが、両者の関連における Pdyn/KOR 系の役割は不明であり、本研究はこの点について検討した。</p> <p><b>方法:</b> 雄性 C57BL/6J マウスを使用した。エタノール(20%)は間欠的 2 ボトル選択法で 6 週間投与した(IAA)。その後、7-10 日間の禁酒を行い、トリメチルチアゾリン(TMT)に対するストレス応答を評価した。負荷するストレスは、キツネ由来合成捕食動物臭 TMT を使用した。TMT を浸した綿棒をケージに設置して、TMT 綿棒と接触した時間、綿棒と反対の位置に居た時間、そこへの移動時間および綿棒を覆い隠す行動を評価した。マウスの不安様行動は高架十字迷路試験で評価した。分界条床核(BNST)と内側前頭前皮質(mPFC)の活性化と抑制は、化学遺伝学手法(活性化:hChR2、抑制:hM4D)で行った。組織タンパク質発現は免疫組織化学法で、遺伝子発現は <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション法で測定した。神経細胞の活動は、脳切片を調製して、<i>ex vivo</i> ホールセル電位固定パッチクランプ法で解析した。</p> <p><b>結果:</b> IAA マウスは、長期断酒期でのストレス応答で TMT からの逃避の低下と不安様行動の低下を示した。KOR 拮抗薬 norBNI の末梢投与や BNST Pdyn 遺伝子の欠損、あるいは、mPFC-BNST 経路の化学遺伝学手法による阻害で TMT 逃避行動の低下が抑制された。IAA マウスの TMT 処置は、BNST の c-Fos 発現と Pdyn 発現神経細胞を増加し、BNST の Pdyn 含有神経細胞の mPFC 誘導性興奮の増強を生じた。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、BNST の Pdyn/KOR 情報伝達が多量 Alc 摂取後の捕食動物臭に対する異常なストレス応答の分子基盤を成していることを示し、皮質辺縁系連関(PFC-BNST)の上昇がこの現象に関与していることを示唆している。皮質辺縁系誘導性のストレス神経ペプチド情報伝達の不均衡の解消は、Alc 使用障害患者でのストレス対処法を向上する新たな治療法の開発につながると考えられる。</p>			