

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	21-213	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
An amylin and calcitonin receptor agonist modulates alcohol behaviors by acting on reward-related areas in the brain. アミリンとカルシトニン受容体刺激薬は脳の報酬関連領域に作用してアルコール行動を調節する			
執筆者			
Kalafateli AL, Satir TM, Vallöf D, Zetterberg H, Jerlhag E.			
掲載誌			
Prog Neurobiol. 2021; 200:101969. doi: 10.1016/j.pneurobio.2020.101969.			
キーワード			PMID:
アルコール使用障害(AUD)、報酬、アミリン、カルシトニン、ドパミン遊離			33278524
要旨			
<p>目的: アルコールは、背外側被蓋核(LDTg)、腹側被蓋野(VTA)、側坐核(NAc)を含む報酬過程関連脳領域の活性化によって、促進性の行動応答を生じる。食物摂取と報酬行動との神経化学的關係から、アミリンのような食欲調節ペプチドが報酬調節因子として同定された。アミリンは膵臓ホルモで、中枢アミリン受容体(AMYR)に作用して食物摂取とエネルギー平衡を調節する。サケカルシトニン(sCT)はカルシトニン受容体(CTR)とAMYR、両方の刺激物質である。sCTの末梢投与でアルコール仲介性行動が抑制されるが、しかし、この過程に関与している脳部位は不明である。本研究は、sCTがアルコールに対して生じる薬理的効果は、どの脳部位への作用を介してなのか検討を加えた。</p> <p>方法: 雄性 NMRI 系マウスと雄性 RccHan Wistar 系ラットを使用した。マウスで、急性アルコール(1.75 g/kg、腹腔内投与)による運動活動、条件付け場所嗜好性(CPP)試験、ドパミン遊離の変化に対するsCTの効果を検討した。また、ラットで、2ボトル間欠的摂取法(12週間)での慢性アルコール摂取に対するsCTの効果を、sCTをLDTg、VTA、NAcへ投与して検討した。脳のsCT作用部位の同定は、蛍光標識sCTの末梢および脳室内投与後、免疫組織化学法で行った。sCTによる行動変化は、マウスと慢性アルコール消費ラットで、報酬過程関連脳領域にsCTを注入後、急性アルコール誘導性行動に与える影響から検討した。NAc殻部(NAcS)でのドパミン遊離は、微小透析法で測定した。アルコール報酬依存記憶想起に関するsCTの効果は、CPP試験で評価した。</p> <p>結果: 末梢投与されたsCTは血液-脳関門を通過し、報酬関連脳領域(LDTg、VTA、NAc)で検出された。LDTgへ投与されたsCTは、マウスNAcSのアルコール誘発性ドパミン遊離を抑制し、ラットでのアルコール摂取を減少した。VTAへのsCT投与で、マウスでのアルコール誘発性運動刺激とNAcSドパミン遊離は遮断され、ラットでのアルコール摂取が減少した。NAcSへのsCTの投与で、マウスのアルコール誘発性運動刺激は阻止された。</p> <p>結論: 本研究の結果は、中枢sCT(報酬系に局在しているAMYR成分)は報酬過程関連脳領域に対するアルコールの(報酬)効果を調節することを示唆している。アミリン-カルシトニン情報伝達 は急性および慢性アルコール行動応答に関与していると考えられる。</p>			