

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	21-236	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>			
Stress-induced escalation of alcohol self-administration, anxiety-like behavior, and elevated amygdala Avp expression in a susceptible subpopulation of rats. ラットの高感受性個体群でのストレスによるアルコール自己投与や不安様行動の亢進と扁桃体 Avp 発現の増加			
<b>執筆者</b>			
Barchiesi R, Chanthongdee K, Domi E, Gobbo F, Coppola A, Asratian A, Toivainen S, Holm L, Augier G, Xu L, Augier E, Heilig M, Barbier E.			
<b>掲載誌</b>			
Addict Biol. 2021; 26(5):e13009. doi: 10.1111/adb.13009.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
アルコール使用障害 AUD、併存症、不安障害、バゾプレッシン、ストレス			33565224
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> アルコール使用障害 (AUD) と不安障害 (ANX) との併存症は、いずれか単独の状態よりも重篤な症状が関連することが多く、その有効な治療も少ない。PTSD のようなストレスと、これらの疾患発症の関連性は良く知られている。PTSD は直接的には衝撃的な出来事を経験した結果として、間接的にはそれらの目撃経験から発生する。ストレスは精神疾患の危険因子であるが、しかし、ストレスを受けた個人のなかで一部の個人が精神疾患を発症する。ストレス感受性や抵抗性での個体差が重要であり、その結果として不安やアルコール摂取増加など、ストレスに対して不適応な応答での違いが生じると考えられる。一方、AUD と併存する ANX の共通の神経生物学的基盤は不明である。本研究は、ラットで社会的敗北ストレス (SDS、social defeat stress) と目撃ストレス (WS、witness stress) のモデルを使用して、ストレス誘導性不安様行動増加 (HAB) とアルコール自己投与増大 (EASA) に共通する機序を検討した。</p> <p><b>方法:</b> 雄性 Wistar 系ラットを使用した。ラットのアルコール (20%) 自己投与を訓練し、その後、SDS (10 分間/日) を 10 日間行った。不安様行動は高架十字迷路法で評価し、その後、アルコール自己投与を評価した。ストレス負荷は、ラットを大きな雄性 Wistar 系ラット (aggressor) と同じケージで共存させ (SDS)、WS ラットは仕切り越しにその状態を目撃させた。アルコール自己投与はオペラント条件付け法で訓練した。併存症 (HAB と EASA) の発症 (感受性) と抵抗性は、結果を Z-スコア正規化で処理して評価した。ラットから扁桃体 (AMG) を調製して、遺伝子発現の変化は NanoString panel と qPCR 法で解析した。</p> <p><b>結果:</b> 臨床的に観察されるのと同様に、ストレスに対する感受性と抵抗性でラットの個体差が見られた。ラットの SDS および WS 負荷で、ストレス負荷後に併存症として HAB と EASA が出現する個体群と併存症に抵抗性の個体群を同定した。併存症発症群での EASA は 3 週間持続した。ストレスやアルコール使用、不安障害に関与する脳領域である AMG の遺伝子発現特性を検討した結果、併存症発症ラットと抵抗性ラットの比較で、バゾプレッシン (Avp) とオキソトシン (Oxt) の発現が併存症ラットに特異的に増加し、これは併存症指標と正の相関をしていた。</p> <p><b>結論:</b> SDS と WS は併存症として HAB や EASA などの広範な不適応な行動を導く。また、WS での心理的ストレスは、併存症を誘導するのに十分であった。併存症発生ラットは AMG 内で抵抗性ラットとは異なった遺伝子発現特性を示した。併存症発生ラットでの Avp と Oxt の発現増加と併存症の程度は正の相関を示し、Avp と Oxt はストレス誘導性併存症で共通の機序として役割を果たしていることが示唆される。本研究の結果は、AUD と ANX の併存症に対する感受性が個人で異なることの神経生物学的基盤を理解する上での新たな手掛かりを提示するものである。</p>			