研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-142	B-210	21-252	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Roles of corticotropin-releasing factor signaling in the lateral habenula in anxiety-like and alcohol drinking behaviors in male rats.
雄性マウスで不安様行動とアルコール飲酒行動における外側手綱核の副腎皮質刺激ホルモン放出因子情報の役割

執筆者

Zuo W, Zuo Q, Wu L, Mei Q, Shah M, Zheng J, Li D, Xu Y, Ye JH.

掲載誌

Neurobiol Stress. 2021; 15:100395. doi: 10.1016/j.ynstr.2021.100395.

キーワード	PMID:
アルコール、離脱、グルタミン酸、外側手綱核、CRF 受容体、ストレス	34568522

要　旨

目的：慢性アルコール乱用からの離脱期での不安の上昇は、エタノールの負の強化性質である。中脳皮質系の副腎皮質刺激ホルモン放出因子（CRF）情報は、不安様行動やアルコール消費を調節しており、ラットでは、これらの行動は外側手綱核（LHb）神経細胞のグルタミン酸作動性状態の過活性と関連している。しかし、グルタミン酸伝達や不安様行動、アルコール消費に対する LHb の CRF 情報の役割は不明である。本研究は、この点について検討を加えた。

方法：Sprague-Dawley ラットを使用し、エタノール（20%）は 24 時間間欠的 2 ボトル自由選択法（IA2BC）で 12 週間投与し、24 時間のアルコール離脱後、行動変化（アルコール嗜好性試験、高架十字迷路試験、ガラス玉覆い隠し試験）を解析した。一部の実験では、薬物をカニューレを介して LHb 内へ投与した。LHb の神経活動は、ラットから調製した脳切片でパッチクランプ法で解析した。mRNA は RT-PCR 法で測定した。

結果：脳切片（BS）への CRF（0.1-200 nM）処置で、LHb 神経細胞（LHb-N）の活性化が生じ、この促進は（アルコール非投与）対照ラット（WT）よりもアルコール−離脱（EtOH-WD）ラットで大きかった。また、CRF はペアパルス比を低下させ、シナプス前グルタミン酸の遊離増加が示された。EtOH-WD LHb の CRF 受容体 1（CRF1R） mRNA 発現は増加し、CRF1R 刺激薬ストレシン 1 の添加で LHb-N の活性化が生じ、一方、CRF 受容体 2（CRF2R）刺激薬ウロコルチンでは活性が低下した。このことは、CRF1R と CRF2R は LHb-N のグルタミン酸伝達で逆の役割を果たしており、エタノール曝露はこの効果を増強することを示している。Rp-cAMP（PKA 拮抗薬）前処置で、CRF による LHb-N の活性化が抑制された。一方、PKC 阻害薬 Go6976 は WT-BS で CRF 促進効果を抑制したが、EtOH-WD-BS では逆に亢進した。EtOH-WD ラット LHb 内への CRF1R 拮抗薬 NBI27914 あるいはウロコルチンの投与でエタノール摂取は減少し、不安様行動は改善された。

結論：本研究の結果は、CRF は CRF1R を介して LHb 神経細胞に対するグルタミン酸作動性伝達を亢進し、不安様行動やアルコール嗜好性を調節していることを示している。また、これらの CRF の効果は慢性アルコール曝露で増強される。LHb の CRF 系はグルタミン酸作動性伝達や不安、再燃様飲酒行動で重要な役割を果たしていることが示唆される。