研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-133		21-271	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Adolescent alcohol exposure results in sex-specific alterations in conditioned fear learning and memory in adulthood.
青年期のアルコール曝露は成体期での条件付け恐怖学習と記憶で性特異的な変化を生じる

執筆者

Chandler LJ, Vaughan DT, Gass JT.

掲載誌

Front Pharmacol. 2022; 13:837657. doi: 10.3389/fphar.2022.837657.

キーワード	PMID:
青年期アルコール曝露、恐怖条件付け、恐怖記憶消去、性差、mGlu5	35211024

要　旨

目的：青年期は衝動性や冒険性、刺激欲求が増加している時期で、アルコール摂取を始める時期でもある。青年期は、また、持続的な脳機能変化や行動発達の急激な時期である。発達中の青年期の脳は高度に可塑的で、好ましくない環境刺激に対する脆弱性が亢進している。動物実験では、青年期の多量アルコール摂取で成体期での行動柔軟性や適応的意思決定での障害が生じることが報告されている。一方、学習や記憶が薬物依存に関連した障害の進展や継続に関与していることが示されている。しかし、青年期のアルコール曝露が成体期での恐怖学習に及ぼす影響や、その性特異的差異は不明な点が多い。本研究はこれらの点について、慢性アルコールとストレスに関連した行動障害を軽減することが示されている代謝型グルタミン酸受容体 5（mGlu5）修飾の効果を含めて検討を加えた。

方法：雄性ならびに雌性 Long-Evans ラットを使用し、生後 28-44 日（青年期）でエタノール蒸気を隔日で間欠的（14 時間/日）に 5 回曝露（AIE）した。生後 60 日（成体期）で、条件付け恐怖学習、恐怖消去、文脈誘発性恐怖復活を評価した。文脈恐怖条件付けは、音（30 秒間、80 dB、3 kHz）と電気ショック（2 秒間、0.75 mA）［文脈 A］を組み合わせて行った。恐怖消去は条件付けをケージ壁の色と溝のある床［文脈 B］で行い、恐怖記憶の想起（recall）は文脈 B 環境で、恐怖記憶の更新（renewal）は文脈 A 環境で評価した。mGlu5 の陽性アロステリック調節因子の CDPPB（30 mg/kg）は恐怖消去実験 20 分前にラットへ皮下投与した。

結果：雄性ラットで、AIE は条件付けすくみ行動（恐怖学習）を亢進したが、恐怖消去には影響しなかった。雄性ラットの恐怖復活で、AIE は恐怖記憶更新を抑制したが、恐怖想起の抑制は見られなかった。雄性ラットと比べて、雌性ラットでは恐怖条件付けでのすくみ行動が少なく、速やかな恐怖消去が見られ、恐怖復活の程度も低かった。恐怖条件付けによるすくみ行動の程度で高い条件付け（HC）と低い条件付け（LC）に分類した際、雄性ラットでは全て HC に分類されるが、雌性ラットでは HC と LC に分類された。しかし、この分類に関わらず、雌性ラットでの AIE の効果は変わらなかった。雄性ラットへの CDPPB の投与で、AIE によるすくみ行動の変化は阻止された。

結論：本研究の結果は、条件付け恐怖行動と恐怖復活に関して、AIE は性特異的な効果を及ぼすことと、これらの変化は mGlu5 活性化を標的とする薬理的介入で回復することを示している。