研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-142	B-210	21-274	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Long-term consequences of alcohol use in early adolescent mice: Focus on neuroadaptations in GR, CRF and BDNF.

早期青年期マウスのアルコール使用の結果の持続： GR、CRF、BDNF の神経適応

執筆者

Sampedro-Piquero P, Moreno-Fernández RD, Begega A, López M, Santín LJ.

掲載誌

Addict Biol. 2022; 27(2):e13158. doi: 10.1111/adb.13158.

キーワード	PMID:
アルコール、青年期、HPA 系、BDNF、認知、グルココルチコイド受容体	35229955

要　旨

目的：青年期ではアルコール（Alc）消費後の負の感情状態や認知状態が持続し、成長後での精神疾患や Alc 依存の危険要因となる。青年期は前頭前皮質や海馬、扁桃体などの脳機能が成熟する時期で、これらの領域の Alc による持続的で神経生物学的な変化が感情状態に影響を与える。これらの脳領域は視床下部－下垂体－副腎（HPA）系活性を調節しており、Alc 依存での正から負の強化への遷移は HPA 系機能の調節不全でもたらされ、HPA 系の変化が Alc 依存症継続に関連していることが示唆されている。Alc 禁酒早期での HPA 系活性と Alc 渇望や行動遂行との関連が報告されているが、長期の禁酒時期でのこれらの関連性は良く分かっていない。一方、BDNF は Alc の有害作用を抑制的に調節し、有益な神経可塑性や抗不安関連行動を促進するが、BDNF のレベルや機能は Alc で変化する。BDNF とグルココルチコイド（GC）の活性が密接に関連していて、コルチコイドの過剰状態の持続は、海馬などで BDNF 発現を減少させ、神経可塑性や HPA 系への抑制的刺激を減弱することが示されている。青年期 Alc 使用によるストレス系や BDNF の変化と感情行動や認知機能との関連は明らかでなく、本研究はこの点について検討を加えた。

方法：C57BL/6J マウスを使用し、マウス（青年期、PD21-52）への Alc（3-15%）投与は、2 ボトル選択法（2BC）による自発的 Alc 摂取（5 週間）で行い、投与後 3 日間離脱した。その後、PD54 で 24 時間 Alc 渇望試験（15%エタノール 2BC）を、PD56-60 で行動試験を、PD61 で 7 日間 Alc 渇望試験を行った。成体期マウスの実験は、同様の Alc 投与－離脱後、PD54 で渇望試験、PD78-80 で行動試験、PD83 で 28 日間渇望試験を行った。不安様行動は、高架十字迷路試験で、強迫性行動はガラス玉覆い隠し試験で、短期記憶は Y-迷路試験で、探索記憶関連行動はオープンフィールド試験、新奇物体認識試験（NOR）、位置認識試験（OLT）で解析した。PD62（青年期）と PD84（成体期）でマウスの脳を採取し、組織タンパク質発現を免疫組織化学法で評価した。

結果：早期青年期での Alc 曝露で、不安様行動と強迫性関連行動が増加し、この増加は成体期でも継続していた。認知機能に関して、作業記憶は後期青年期マウスでのみ変化したが、OLT では両年齢のマウスで低下が示された。対照的に、NOR での変化はなかった。青年期の Alc 曝露で、帯状回皮質、海馬 CA1 層、扁桃体中心核での BDNF 陽性細胞が減少した。HPA 系機能では、Alc 曝露で視床下部室傍核と扁桃体中心核の GR と CRF の発現が増加した。また、マウスの年齢に関わらず、Alc 曝露で GR 密度が前辺縁皮質と扁桃体基底外側核で増加していた。

結論：本研究の結果は、青年期の Alc 摂取は、ストレス応答（HPA 系機能）や感情調節、認知に関与する大脳辺縁系での BDNF、GR、CRF 発現の変化を伴って、成体期でも観察される長期の行動変化を導くことを示唆している。