

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-142	22-222	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>		
Inactivation of the cholinergic M4 receptor results in a disinhibited endophenotype predicting alcohol use. コリン作動性 M4 受容体の不活性化はアルコール使用を予測させる脱抑制中間表現型をもたらす		
<b>執筆者</b>		
Molander A, Thorbek DD, Lysne C, Weikop P, Fink-Jensen A, Wörtwein G.		
<b>掲載誌</b>		
Behav Brain Res. 2022; 430:113921. doi: 10.1016/j.bbr.2022.113921.		
<b>キーワード</b>		PMID:
アルコール嗜好性、M4 受容体欠損マウス、不安様行動、脱抑制行動		35533894
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b>アルコール使用障害の進展に関与する感受性因子の正確な機序はまだ不明である。ムスカリン性アセチルコリン M4 受容体 (M4R) は、乱用薬物の報酬効果に関与する脳領域で豊富に発現していて、アルコールによるドパミン活性やアルコール摂取行動の調節に関与している可能性がある。我々は、M4R を欠損しているマウスが、アルコールに対するオペラント反応の亢進とアルコール探索行動を抑える能力の低下を示すことを報告した。本研究は、アルコール消費調節における M4R の役割を理解するため、M4R 欠損マウスの自発的活動性、学習と記憶、新奇探索傾向、不安行動について評価し、新たに見出されたこのマウスの“脱抑制”中間表現型[遺伝的に規定される要因の大きい生物学的特徴を示し、遺伝子と病気という表現型の「中間」を表す]と自発的アルコール消費や(欲求性)再燃との関連性について検討を加えた。</p> <p><b>方法:</b>雄性 M4R 欠損マウス(M4<sup>-/-</sup>)を C57BL/6Ntac 系から作成した(対照マウス:M4<sup>+/+</sup>)自発的アルコール消費は、2 ボトル自由選択法(エタノール 8-16%)で評価し、アルコール投与 4 週間後に 2 週間の離脱期を設け、その後、アルコールの再投与を行い、アルコール離脱効果によるアルコール摂取を評価した。マウスの行動は、自発活動、バーンズ迷路(空間学習と記憶)、新奇物体探索試験(認知記憶)、新奇環境探索試験、高架十字迷路試験(不安様行動)で評価した。</p> <p><b>結果:</b>M4<sup>-/-</sup>は M4<sup>+/+</sup>と比べて、新奇物体探索試験、新奇環境探索試験、高架十字迷路試験で探索行動の低下が見られ、このことは、接近行動での脱抑制を示唆している。アルコール自発摂取で、M4<sup>-/-</sup>は M4<sup>+/+</sup>と比べて、高いアルコール嗜好性を示し、さらに、アルコール離脱効果によるアルコール摂取でもアルコール嗜好性が高かった。また、高架十字迷路での“脱抑制”行動(短時間の閉鎖路滞在と長時間の開放路滞在)と、アルコール嗜好性や離脱後のアルコール摂取に対する再燃との間で正の相関関係が見られた。</p> <p><b>結論:</b>本研究の結果は、M4<sup>-/-</sup>は新奇嗜好性試験や高架十字迷路での接近行動における脱抑制行動を示すことと、“脱抑制”中間表現型は、アルコールの嗜好性や摂取、離脱後アルコール摂取と相関することを示している。M4R はアルコールの嗜好性や摂取、アルコール離脱後の再燃様アルコール摂取行動に、接近行動の脱抑制に関与する機序によって影響を与えることが示唆される。M4R はアルコール使用障害の治療戦略改善のために有効な標的であると考えられる。</p>		