

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	22-255	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Chronic ethanol consumption exacerbates future stress-enhanced fear learning, an effect mediated by dorsal hippocampal astrocytes. 慢性エタノール消費は背側海馬アストロサイトで仲介される効果によって、その後のストレス強化性恐怖学習を悪化させる			
執筆者			
Barkell GA, Parekh SV, Paniccia JE, Martin AJ, Reissner KJ, Knapp DJ, Robinson SL, Thiele TE, Lysle DT.			
掲載誌			
Alcohol Clin Exp Res. 2022; 46(12):2177-2190. doi: 10.1111/acer.14963.			
キーワード			PMID:
エタノール、アストロサイト、背側海馬、PTSD、ストレス強化恐怖学習			36349797
要旨			
<p>目的: アルコール使用障害(AUD)と心的外傷後ストレス障害(PTSD)は、しばしば併存するが、先立つエタノール(EtOH)依存が PTSD 様の表現型の進展にどのように影響するのか検討している前臨床試験はない。さらに、グリア細胞と神経免疫系に関連する機序が、AUD と PTSD の両方の進展に関与していることが示唆されている。しかし、AUD と PTSD へのグリア細胞の関与の程度は不明である。本研究は、これらの点について齧歯類モデルで検討した。</p> <p>方法: 雄性 Sprague-Dawley 系ラットを使用し、5% EtOH 低脂肪 Lieber-DeCarli 液体飼料を1日間投与し、処置後 12 および 24 時間で離脱行動を観察した。PTSD 様行動はストレス強化恐怖学習(SEFL, stress-enhanced fear learning) [条件付け恐怖学習-恐怖消去-文脈誘発性恐怖復活]でのすくみ行動で評価した。脳組織の解析は、背側海馬(DH)、腹側海馬(VH)、扁桃体を調製して免疫組織化学法で行った。DH アストロサイトの SEFL への関与は、DH アストロサイト特異的に Gi-DREADD(hM4D(Gi)-DREADD)発現させ、化学遺伝学手技を用いて解析した。mRNA は RT-qPCR 法で測定した。</p> <p>結果: 慢性 EtOH 消費と離脱(EtOH-離脱)で、その後の SEFL が悪化した(すくみ行動の増加)。さらに、EtOH-離脱ラットのストレス負荷後に DH、VH、扁桃体の GFAP mRNA [アストロサイトマーカー]発現が増加し、DH では CD68 mRNA [ミクログリアマーカー]発現が低下した。この結果から、アストロサイト機能の上昇と炎症誘発性情報の亢進が推測された。EtOH-離脱でのアストロサイト Gi-DREADD の刺激で、EtOH 誘導性 SEFL の増大が阻止された。</p> <p>結論: 本研究は、これまでで初めて、先立つ慢性 EtOH 消費と離脱が、その後の SEFL を悪化させることと、DH アストロサイトが行動でのこの変化に重要に関与していることを示した。本研究の結果は、EtOH 依存(AUD)はその後に PTSD 様表現型に対する感受性を増加し、DH アストロサイトがこの効果に関与していることを示唆している。アストロサイト、さらに広く見れば神経免疫系は、AUD と PTSD の併存の新たな治療標的になると考えられる。</p>			