

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	24-203	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Paraventricular thalamus to nucleus accumbens circuit activation decreases long-term relapse of alcohol-seeking behaviour in male mice. 雄性マウスで視床室傍核から側坐核への回路の活性化はアルコール探索行動の長期の再燃を低下する			
執筆者			
Zhao X, Hu A, Wang Y, Zhao T, Xiang X.			
掲載誌			
Pharmacol Biochem Behav. 2024; 237:173726. doi: 10.1016/j.pbb.2024.173726.			
キーワード			PMID:
アルコール依存、神経回路、視床室傍核、側坐核、嫌悪、反対条件付け			38360104
要旨			
<p>目的: アルコール(Alc)消費の報酬効果は Alc 使用障害(AUD)発症の重要な因子で、Alc 関連文脈記憶の形成と維持を導く。このことから、Alc の報酬効果を減少し、Alc 関連文脈記憶を抑制する方策の検討が求められる。依存症の治療で嫌悪感の役割の重要性が示されており、嫌悪を基礎としたアプローチが、薬物関連記憶の形成と維持に関する薬物強化効果を減弱することが示唆されている。嫌悪性反対条件付けを通じて、記憶固定過程での Alc 関連嫌悪性誘発刺激が文脈-報酬記憶を抑制あるいは更新して、より効果的に再燃阻止と依存形成低下をもたらす可能性が考えられる。一方、前部視床室傍核(PVT)から側坐核殻部(NAc)への経路は、嫌悪過程の調節で必須の経路であり、物質依存と密接に関連している。しかし、Alc 依存に対するその影響は十分に検討されていない。本研究は Alc 依存の機序に新たな視点を提示すべく、Alc 依存様行動の形成と再燃における PVT-NAc 経路の役割について検討した。</p> <p>方法: C57BL/6 マウスを使用し、エタノールは 2 g/kg を行動試験期に腹腔内投与した。PVT-NAc 経路の化学遺伝学手法による刺激と阻害は hM3D(Gq)と hM4D(Gi)を使用して行った。神経活動は逆行性神経トレーシングと c-Fos 発現から解析した。行動解析は、エタノール誘導性条件付け場所嗜好性(E-CPP)試験/エタノール誘導性条件付け場所嫌悪性(E-CPA)試験で行った。</p> <p>結果: マウスの NAc 投射 PVT 神経細胞の活性は E-CPA 後に上昇し、エタノール嫌悪効果の仲介には PVT-NAc 経路が関与していることが示された。化学遺伝学手法による PVT-NAc 経路の阻害で、E-CPA の確立が低下し、反対に、PVT-NAc 経路の活性化は E-CPP の形成を妨害(低下)した。また、記憶固定化過程での PVT-NAc 経路の活性化は、嫌悪性反対条件付け[条件付けに嫌悪刺激を用いて特定の行動を抑制する](counterconditioning)を通じて Alc 関連文脈記憶に対する嗜好性を効果的に抑制(E-CPP 復活の阻止)した。低用量の Alc は、投与 24 時間後あるいは 10 日の長期離脱後でも、E-CPP の復活を誘導しなかった。</p> <p>結論: 本研究の結果は、PVT-NAc 回路は E-CPP の形成抑制と長期の再燃の低下で重要な役割を果たしていることを示している。PVT-NAc 回路は嫌悪性反対条件付けの神経細胞機序に関与し、PVT-NAc 回路は嫌悪調節と Alc 文脈記憶の更新を通じて、Alc による CPP 形成を阻害する能力を持ち、そのことで長期の再燃の抑制を生じる。また、本研究は、PVT-NAc 回路は Alc 依存様行動と長期離脱後再燃の発生を抑制する有効な標的であることを示している。</p>			