

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	15-257	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Social stress-escalated intermittent alcohol drinking: modulation by CRF-R1 in the ventral tegmental area and accumbal dopamine in mice. 社会的ストレスによる間欠的アルコール摂取の増加: マウスでの腹側被蓋野コルチコトロピン放出因子 1 型受容体(CRF-R1)と側坐核ドパミンによる調節		
執筆者		
Hwa LS, Holly EN, DeBold JF, Miczek KA.		
掲載誌		
Psychopharmacology (Berl). 2016; 233(4):681-90. doi: 10.1007/s00213-015-4144-2.		
キーワード		PMID:
アルコール、アルコール依存、社会的敗北ストレス、腹側被蓋野、CRF-R1、側坐核、ドパミン		26576941
要旨		
<p>目的: エタノールが不安やストレスを緩和する効果を持つことは知られており、ヒトが飲酒する理由の一つとして考えられている。ヒトでは、ストレスがエタノール消費を増加させるが、このことを動物で再現できるモデルは少ない。我々は最近、マウスで、社会的敗北ストレス(SDS: Social defeat stress)の負荷で 2 ボトル選択エタノール摂取法でのエタノール摂取量が増加することを示した。本研究では、ストレスと飲酒の関連について、ドパミン発現腹側被蓋野(VTA)のコルチコトロピン放出因子 1 型受容体(CRF-R1)の SDS 負荷による変化を解析して検討した。</p> <p>方法: 社会的敗北ストレスを受けるマウス(侵入マウス)として C57BL/6J を、侵入者に攻撃を加え、敗北ストレスを与えるマウス(居住マウス)として Swiss Webster を用いた。敗北ストレスの程度は、5 分間の攻撃回数、あるいは嘔みつき数を測定して評価した。敗北ストレスを 10 日間負荷した後、10 日間の休息期間を経て、間欠的 2 ボトル選択エタノール摂取法(20% w/v)、または連続エタノール摂取法でエタノール摂取試験を行った(4 週間)、。CRF-R1 遮断薬 CP376395 あるいは CRF-R2 遮断薬アストレシン 2B は VTA へ脳室内投与した。側坐核(NAc)のドパミン量は微小透析法で測定した。</p> <p>結果: VTA へ注入された CP376395 は、濃度依存的、選択的にストレス負荷および非ストレス負荷マウスでの間欠的エタノール摂取量を減少した。しかし、連続的にエタノールを摂取させたマウスの摂取量に対する効果はなかった。対照的に、アストレシン 2B の VTA への投与は、ストレス非負荷マウスには影響なく、ストレス負荷マウスでのエタノールと H₂O(対照)の摂取を非選択的に抑制した。ストレスを負荷し、間欠的にエタノールを摂取させたマウスの NAc 殻部の遊離ドパミンレベルは、非負荷マウスと比べて高かった。また、ストレス負荷マウスでは、VTA への CP376395 投与 60 分後までドパミン遊離の上昇がみられ、CP376395 は NAc へのドパミン出力を増強した。[VTA から NAc にドパミン信号が出力される]</p> <p>結論: 本研究の結果は、社会的敗北ストレス負荷の経験は、エタノール摂取を増加させるを示している。VTA の CRF-R1 系は、ストレスによるエタノール摂取増強で重要な働きをしており、ストレス負荷とエタノール摂取でのみ、VTA から NAc へのドパミン情報伝達が影響を受ける。CRF-R1 は、アルコール乱用障害で生じているストレスと報酬での調節不全の平衡を回復する上で重要である。</p>		