

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-142	B-210	23-252	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Impact and role of hypothalamic corticotropin releasing hormone neurons in withdrawal from chronic alcohol consumption in female and male mice. 雌性および雄性マウスの慢性アルコール消費からの離脱期における視床下部コルチコトロピン放出ホルモン神経細胞の影響と役割			
執筆者			
Neira S, Lee S, Hassanein LA, Sides T, D'Ambrosio SL, Boyt KM, Bains JS, Kash TL.			
掲載誌			
J Neurosci. 2023; 43(45):7657-7667. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1153-23.2023.			
キーワード			PMID:
アルコール使用障害 AUD、離脱、視床下部、CRH、ストレス、電気生理学			37833068
要旨			
<p>目的: アルコール(Alc)の使用や乱用、再燃には視床下部室傍核(PVN)のグルタミン酸作動性ニューロンからのコルチコトロピン放出ホルモン(CRH)末梢遊離で始動される内分泌ストレス系が関連している。Alc と離脱、ストレスの間の関連が知られている。しかし、末梢と中枢のストレス反応で重要な PVN の CRH 遊離神経細胞(PVN^{CRH}-N)に、Alc がどのように影響を与えるのか分かっていない。本研究は、Alc 消費後の急性離脱で、PVN^{CRH}-N の興奮状態が亢進し、ストレス対処行動が増強されるという仮説について検証した。</p> <p>方法: 雄性および雌性 C57BL/6J マウスを使用した。エタノール(20%)は 2 ボトル選択法で 24 時間間隔で投与し、隔日の離脱を行った。エタノール処置終了後、マウスの行動変化を観察し、マウスから血液と脳を採取して解析を行った。ストレス反応実験では、捕食者接近脅威を模倣する視覚刺激試験[Looming Disc Test(LDT):スクリーン状に 2 cm の黒色円盤を投射し、一定時間後、20 cm に拡大してマウスの避難行動やすくみ行動を評価する]を行い、その後、組織を調製して解析を行った。血漿コルチコステロンは ELISA 法で、CRH 発現細胞での Fos 遺伝子の発現は FISH 法で測定した。PVN^{CRH}-N の神経活動は、マウスから調製した脳切片(ex vivo)で、電気生理学法で解析した。PVN^{CRH}-N の抑制は化学遺伝学法(hm4Di)で行った(対照は mCherry)。</p> <p>結果: 雌性マウスのエタノール負荷と急性離脱で、ストレスに対する内分泌仲介性コルチコステロン反応が低下した。この変化は雄性マウスでは見られなかった。脳切片電気生理学法による解析で、急性離脱は雄性および雌性マウスのグルタミン酸作動性伝達の増強を伴って、雌性マウスの PVN^{CRH}-N を過剰興奮(固有興奮性とシナプス伝達の増強)することが示された。PVN^{CRH}-N の化学遺伝学手技による抑制が、Alc 負荷雌性マウスのストレス反応(LDT)を回復するかどうか検討した。mCherry 対照雌性マウスの Alc 離脱で LDT 逃避行動が増加した。一方、PVN^{CRH}-N の抑制は対照雌性マウスで見られた LDT 逃避行動の増加を抑制(回復)した。雄性マウスではこれらの変化は認められなかった。</p> <p>結論: 本研究の結果は、雌性マウスのストレス反応性 PVN^{CRH}-N は、Alc 負荷後の離脱で特に影響され、これらの神経細胞の活性が関与するストレス関連行動での変化が生じることを示している。これらの変化は、雌性でのストレス対処能力に影響を与え、婦人では Alc の報酬効果より、ストレス緩和のために多量の Alc 消費をすることに関連していると考えられる。</p>			