

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	23-256	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) of the bed nucleus of the stria terminalis mediates heavy alcohol drinking in mice. マウスで分界条床核の下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド(PACAP)は多量アルコール摂取を仲介している			
執筆者			
Lepeak L, Miracle S, Ferragud A, Seiglie MP, Shafique S, Ozturk Z, Minnig MA, Medeiros G, Cottone P, Sabino V.			
掲載誌			
eNeuro. 2023; 10(12):ENEURO.0424-23.2023. doi: 10.1523/ENEURO.0424-23.2023.			
キーワード			PMID:
アルコール依存、不安、神経ペプチド、PACAP、下垂体、分界条床核			38053471
要旨			
<p>目的:アルコール使用障害(AUD)は多量飲酒と離脱期で特徴付けられる複雑な精神疾患である。エタノールの慢性曝露は拡張扁桃体での顕著な神経適応を生じて、結果として過剰飲酒の促進が誘導される。過剰飲酒と不安様行動の両方に関与する脳領域である分界条床核(BNST)は、ストレス応答で鍵となる仲介因子である下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド(PACAP)のレベルが特に高い。近年、アルコール依存ラットモデルで、離脱によるアルコール摂取と不安様行動での PACAP の役割が示唆されている。しかし、他のアルコール依存モデルで BNST の PACAP 系の関与があるのか、PACAP の由来が局所的か、非局所的かは不明である。本研究はこの点について検討した。</p> <p>方法:C57BL/6J マウスを使用し、20%エタノールを(隔日)間欠的 2 ボトル選択法(IA2BC)で7週間投与した。処置後、マウスから脳を調製し、脳組織は FISH 法と免疫組織化学法で解析した。BNST への PACAP 神経投射の阻害は、PACAP-ires-Cre マウスを使用して BNST に AAVrg-hSyn-DIO-hM4D(Gi)-mCherry を注入した逆行性化学遺伝学操作で行った。</p> <p>結果:IA2BC 処置で、マウス背外側 BNST(BSTld)での PACAP レベルが増加し、PACAP 免疫活性は局所的な細胞体ではなく、流入神経で限定的に認められた。一方、扁桃体中心核(CeA)での PACAP の増加はなかった。IA2BC で BSTld の PACAP 1 型受容体(PAC1R)発現細胞数の変化はなかったが、PACAP と密接に関連したペプチドであるカルシトニン遺伝子関連神経ペプチド(CGRP)レベルが増加した。逆行性化学遺伝学操作による hM4D(Gi)の発現が外側結合腕傍核(LPB)で確認され、hM4D(Gi)による BNST への PACAP 神経投射の阻害で、IA2BC でのエタノール摂取が低下した。</p> <p>結論:本研究の結果は、慢性自発的アルコール摂取(IA2BC)で、選択的に BNST の PACAP 系が動員されることと、BNST への非局所的な流入神経(LPB)由来の PACAP 投射が多量アルコール摂取を調節していることを示唆している。PACAP 系は AUD の有望な新たな治療標的であると考えられる。</p>			