

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-153	B-210	23-258	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>			
Traumatic stress-induced increases in anxiety-like behavior and alcohol self-administration are mediated by central amygdala CRF1 neurons that project to the lateral hypothalamus. 心的外傷ストレスによる不安様行動とアルコール自己投与の増加は外側視床下部へ投射する扁桃体中心核 CRF 1 型受容体発現神経細胞によって仲介されている			
<b>執筆者</b>			
Weera MM, Webster DA, Shackett RS, Benvenuti F, Middleton JW, Gilpin NW.			
<b>掲載誌</b>			
J Neurosci. 2023; 43(50):8690-8699. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1414-23.2023.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
アルコール、ストレス、不安、扁桃体中心核、コルチコトロピン放出因子			37932105
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> ストレス関連刺激に対する持続的な内的/外的回避であるストレス回避行動は、不安およびストレス関連疾患の主要な特徴であり、ストレス曝露後のアルコール (Alc) 乱用増加につながっている。ストレス後の回避行動で不都合な結果が生じる神経生物学的基礎の詳細な理解が必要とされている。我々は捕食動物臭 (PO) ストレス回避ラットモデルを使用した研究で、PO ストレス曝露ラットの中で、PO ストレス-文脈刺激に対して持続的で安定した回避行動を示すラット (Avoider) を見出し、また、扁桃体中心核 (CeA) のコルチコトロピン放出因子 (CRF) 1 型受容体 (CRF1) を介した CRF 情報と、外側視床下部 (LH) への CeA 投射が、ストレス-文脈刺激の条件付け回避行動やストレス負荷後の Alc 摂取増加の重要な仲介因子であることを同定した。これらのことから、Avoider のストレス負荷による Alc 摂取や回避関連行動の増加は、LH 投射 CRF1 発現 CeA 細胞 (CRF1 CeA-LH 細胞) によって仲介されていることが推測される。本研究はこの点について検証した。</p> <p><b>方法:</b> 雄性および雌性 CRF1-Cre-tdTomato 導入 Wistar 系ラットを使用した。ラットは PO ストレスと文脈刺激 (触覚刺激と視覚刺激) を組合せて条件付けを行い、PO から強い回避行動を示したラット (Avoider) とその他のストレス負荷ラット (Non-Avoider) に分類した (対照は非ストレス負荷ラット)。ラットから脳切片を調製し、組織タンパク質発現はウエスタンブロット法で、神経活動はホールセルパッチクランプ法で電気生理学的に解析した。CRF1 CeA-LH 細胞の阻害は、化学遺伝学法 (hM4Di) で行った。ラットの Alc (10%) 自己投与はオペラント条件付け法で訓練し、ラットの不安行動は高架十字迷路で評価した。</p> <p><b>結果:</b> Avoider での PO ストレス負荷後、c-Fos 陽性 CRF1 CeA-LH 細胞が増加し、Alc 自己投与の増大と不安様行動の増加が示された。CRF1 CeA-LH 細胞の化学遺伝学的阻害で Avoider で見られた Alc 自己投与増大と不安様行動の増加が回復した。脳切片 <i>ex vivo</i> 電気生理学的解析から、Avoider と Non-Avoider の CRF1 CeA-LH 細胞での抑制性シナプス伝達 (sIPSC) の低下とシナプス活動性の増加が示された。脳切片への CRF <i>in vitro</i> 処置で、全てのラット群で CRF1 CeA-LH 細胞の sIPSC が増加したが、シナプス活動性の減少は Non-Avoider でのみ生じ、ストレス負荷後に短時間で生じる CRF による抑制はシナプス興奮性の増強を阻止することで重要であることが示唆される。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、CRF1 発現 LH 投射 CeA 細胞は、雄性および雌性 Avoider ラットにおける PO ストレス曝露後の不安様行動や Alc 自己投与の増加 (ストレス後の行動的变化) に関与していることを示している。</p>			