

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Modulation of nicotine-associated behaviour in rats by μ -opioid signals from the medial prefrontal cortex to the nucleus accumbens shell

(ニコチン条件付けによる行動嗜癖にはラット前頭前皮質内側部から側坐核シェルへの内因性の μ オピオイド系の調節が関与する)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 高次神経制御系

神経解剖学 (指導教授 戴 毅)

氏 名 朱 峰

【研究背景】喫煙はがんをはじめとして、脳卒中、虚血性心疾患など多くの疾患と密接に関わっており、人々の健康を損なう大きな社会問題になっている。世界疾病負担研究プロジェクトの統計では、2019 年約 7.4 兆本のタバコが消費され、700 万人の死亡に繋がったと推定されている。しかし、タバコは古くから嗜好品として使われおり、“多幸感”を生み出すことから、強い依存性を持っている。喫煙依存に関してはニコチンによる物質依存については多くの研究が行われてきた。一方、喫煙依存は関連づけられた環境や習慣によっても強化されるなど、ギャンブルやゲーム依存に類似した行動嗜癖の側面も持っているが、その神経基盤は未だに不明なところが多い。

【研究方法】本研究では、動物の場所嗜好性を利用した conditioned place preference (CPP) テストを用いて、ニコチン条件付けによる行動嗜癖の動物モデルを確立し、FDG-PET 撮像と SPM 解析法を組み合わせた小動物脳機能画像解析法を用いて、ニコチン条件付けによる行動嗜癖に関わる脳内の神経活動を網羅的に探索した。さらに、小動物脳機能画像解析法で同定した行動嗜癖と関連した脳領域を対象に、光・化学遺伝学的な手法や電気生理学的な手法を用いて、行動嗜癖の神経基盤を明らかにした。

【研究結果】場所嗜好性を利用した CPP テストでは、0.8 と 1.5 mg/kg のニコチン溶液の 3 日間の条件付けによって行動嗜癖が形成されることを確認した。小動物脳機能画像解析法を用いた検討では、行動嗜癖を示すラットでは前頭前野内側部の神経活動が有意に上昇し、嗜好性と正相関することを明らかにした。化学遺伝学的手法を用いた検討では、前頭前野内側部 (mPFC) のミューオピオイド受容体発現 (MOR+) ニューロンが側坐核シェル (NAcShell) への興奮性制御を促進し、ニコチン条件付けによる行動嗜癖の形成に関与することを突き止めた。最後に、脳切片を用いたパッチクランプ実験では、mPFC の MOR⁺ニューロンが GABA_A 受容体を介して mPFC から NAcShell へ投射する興奮性出力を制御することを明らかにした。これらの結果は、前頭前野内側部の内因性のオピオイドが側坐核シェルへの興奮性制御を調節し、ニコチン条件付けによる行動嗜癖の形成に関わることを示唆した。本研究で解明した分子神経機序に基づく喫煙依存の新たな治療法の確立が期待される。