

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	13-227	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>			
Cortical activation of accumbens hyperpolarization-active NMDARs mediates aversion-resistant alcohol intake. 側坐核の過分極活性化 NMDA 受容体の皮質性の活性化は、味覚嫌悪抵抗性アルコール摂取を媒介する			
<b>執筆者</b>			
Seif T, Chang SJ, Simms JA, Gibb SL, Dadgar J, Chen BT, Harvey BK, Ron D, Messing RO, Bonci A, Hopf FW.			
<b>掲載誌</b>			
Nat Neurosci. 2013 ;16(8):1094-100. doi: 10.1038/nn.3445.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
アルコール使用障害、強迫性飲酒、NMDA 受容体、側坐核			23817545
<b>要 旨</b>			
<p><b>目的:</b> 医学的に、社会的に、そして経済的にも有害な結果を招くにも関わらず、強迫的な飲酒を継続することがアルコール使用障害の特徴である。強迫性飲酒は、動物実験では味覚嫌悪物質が存在しているにも関わらずアルコールの自発摂取を行う味覚嫌悪抵抗性アルコール摂取 (aversion-resistant alcohol intake (ARAI)) として評価される。ARAI は前頭前皮質と島皮質によって調節されており、アルコール使用障害への前頭皮質の関与が示唆されているが、ARAI の持続に関与する分子機序や情報経路はほとんど分かっていない。本研究は、ARAI を調節している神経回路を同定するため、動機付け動因と適応行動に関係する側坐核中心部 (NAcore) への内側前頭前皮質 (mPFC) および島皮質のグルタミン酸神経性入力に焦点をあてて検討した。</p> <p><b>方法:</b> ラットへ 20% エタノールを飲料水として 2.5 ヶ月摂取させ、その後、4 週間 (20 分間/日、5 日間/週)、味覚嫌悪物質としてキニン (30 mg/L) を混合したエタノールを摂取させ、NMDA 受容体 (NMDR) 拮抗薬や側坐核への神経性入力の阻害処置をして ARAI を評価した。また、異なった嫌悪刺激として電気ショック抵抗性アルコール摂取について同様の検討を行った。NMDAR の活性化は側坐核切片を用いて電気生理的に解析した。</p> <p><b>結果:</b> NMDAR 拮抗薬 AP5 の側坐核への投与は、キニン ARAI を減少させた。mPFC あるいは島皮質から NAcore への入力の選択的な阻害 (halorhodopsin) で、キニン ARAI および電気ショック抵抗性アルコール摂取は低下した。ARAI ラットの NAcore で、過分極で活性化される NMDAR (HA-NMDR) 機能が上昇し、AP5 の投与は HA-NMDR 機能を抑制した。NMDAR サブユニット (Grin2b, Grin2c, Grin2d) の関与を低分子へアピン型 RNA (shRNA) による発現抑制を行って検討した結果、Grin2c の NAcore での発現抑制で ARAI は低下した。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、NAcore の NMDAR と mPFC および島皮質から NAcore へのグルタミン神経性入力、味覚嫌悪抵抗性アルコール摂取で必須であることを示している。味覚嫌悪抵抗性アルコール摂取には、NAcore の過分極で活性化される NMDAR の新たな種類の適応変化が関連している。mPFC と島皮質から NAcore への入力と HA-NMDAR が味覚嫌悪抵抗性アルコール摂取を持続させる機序であり、NMDAR 遮断薬や機能調節物質がアルコール使用障害の強迫的側面を低下させると考えられる。</p>			