

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-133	B-210	15-258	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
Reversal of alcohol-induced dysregulation in dopamine network dynamics may rescue maladaptive decision-making. アルコールによるドーパミンネットワークの動的な調節不全を回復することで意思決定での不適応は改善できる			
執筆者			
Schindler AG, Soden ME, Zweifel LS, Clark JJ.			
掲載誌			
J Neurosci. 2016; 36(13):3698-708. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4394-15.2016.			
キーワード			PMID:
アルコール、青年期、意思決定、ドーパミン、GABA			27030756
要旨			
<p>目的: アルコールは、青年期で最も流布している乱用物質であり、成人での物質使用障害や意思決定機能不全を促進する。青年期は、報酬や意思決定に関係する脳領域が成熟する、脳の発達で重要な時期である。特に、中脳辺縁ドーパミン系の青年期での発達が著しく、側坐核のドーパミン神経伝達が報酬学習、物質乱用、危険状況下での意思決定に関与している。先に我々は、齧歯類モデルで、青年期のアルコール使用(AAU)が、成体期での相動性ドーパミン神経伝達と関連した危険状況での危険受入行動(衝動性)を生じることを報告した。しかし、このことに関与している機序は不明である。本研究は、AAUによる腹側被蓋野(VTA)ドーパミン神経系回路の混乱と意思決定での不適応との関係について検証した。</p> <p>方法: 出生後27日(青年期)の雄性 Sprague Dawley ラットを用いた。アルコールは、10%エタノールを含んだゲルを摂取させて投与した(20日間)。20日間の断酒後、サイクリックボルタンメトリー(FSCV)、脳切片での電気生理的解析、微小透析法、行動薬理的解析(確率価値割引課題[価値割引率と衝動性との関連性が指摘されている])を行った。</p> <p>結果: AAUは、橋脚被蓋核からVTAへの入力を含めた中脳回路での相動性ドーパミン神経伝達を上昇した。さらに、AAUラットでは、成体期でVTAドーパミン神経の抑制性シナプス後電流(IPSCs)は亢進し、このことは成体期での基礎ドーパミンレベルの低下と相応し、さらに、確率価値割引課題での危険受入行動(衝動性)の上昇と関連していた。GABA_Aサブユニット$\alpha 2$、$\alpha 3$、$\alpha 5$選択的刺激薬 L-838,417(3 mg/kg、腹腔内)の投与で、橋脚被蓋核刺激によるドーパミン遊離は低下した。さらに、L-838,417は、AAUラットが、成体期で示した危険受入行動を低下させた。また、報酬関連学習での感受性を“win-stay”、“lose-shift”選択で検討したところ、AAUはwin-stay行動(危険性選択)を増加させ、L-838,417の前処置はこれを抑制した。</p> <p>結論: AAUは、GABA神経伝達の亢進を介したドーパミン神経系に対する抑制の増強をもたらす。このことで、持続性ドーパミンレベルの低下と刺激誘発性の相動性ドーパミン遊離の増強を起し、結果として、持続性と相動性ドーパミンレベルでの不均衡が生じる。GABA_A受容体刺激薬 L-838,417の投与は、GABA神経系を介した更なる抑制を生じて相動性ドーパミン遊離を低下させ、持続性と相動性ドーパミンレベルでの不均衡が回復され、意思決定での不適応も改善される。これらの結果は、青年期でのアルコール使用でドーパミン神経系回路の動的な混乱が生じ、意思決定での不適応がもたらされることを示唆している。</p>			