

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-154	B-210	16-216	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
Ethanol disinhibits dorsolateral striatal medium spiny neurons through activation of a presynaptic delta opioid receptor. エタノールはシナプス前オピオイドデルタ受容体の活性化を介して背外側線条体中型有棘細胞を脱抑制する			
執筆者			
Patton MH, Roberts BM, Lovinger DM, Mathur BN.			
掲載誌			
Neuropsychopharmacology. 2016; 41(7):1831-40. doi: 10.1038			
キーワード			PMID:
エタノール、習慣性、線条体、GABA 作動性情報伝達、 δ オピオイド受容体			26758662
要旨			
<p>目的: 背外側線条体(DLS)は、アルコール依存症でのエタノール消費のような習慣性を仲介している。DLS に対するエタノールの作用に関しては、線条体脳切片への急性エタノール処置で DLS の中型有棘細胞(MSN) [GABA 作動性投射神経細胞]での抑制性シナプス伝達の低下[脱抑制]が生じることが示されている。この急性エタノールの効果は、慢性エタノール摂取モデルでもみられ、DLS/被殻 MSN での GABA 遊離が低下する。MSN は、主として近傍の MSN やパルアルブミン(PV)含有 fast-spiking 介在神経(FSI)から GABA 作動性抑制性投射を受けている。エタノールによる MSN の脱抑制を制御している局所神経回路や分子種は分かっていず、本研究は、この点についてホールセルパッチクランプ法と光遺伝学を用いて解析した。</p> <p>方法: C57BL/6 マウスを使用し、PV 含有 FSI と MSN に(光遺伝学的解析のため)チャンネルロドプシン(ChR2)を発現させた。マウスより脳切片を調製し、ホールセルパッチクランプ法で神経細胞の活性化(ChR2 の光刺激による抑制性シナプス後電流の発生、\circIPSC)について解析した。</p> <p>結果: エタノール(10 および 50 mM)は MSN と FSI-MSN で、MSN から MSN および FSI から MSN (FSI-MSN) への \circIPSC を低下させ、また、この効果はシナプス前に対するエタノールの作用によるものであることが示された。DLS の伝達を抑制することが知られているシナプス前カンナビノイド受容体(CB1)作動性伝達について阻害薬 AM251 を用いて検討した結果、エタノールによる抑制に変化はなく、エタノールの抑制効果は CB1 に依存していないことが示された。同様に、シナプス前オピオイド受容体の関与について検討した結果、FSI-MSN のエタノールによる抑制は、δオピオイド受容体(DOR)選択的遮断薬ナルトリンドールで阻止された。また、脳切片への DOR 選択的刺激薬 DPDPE の処置は FSI-MSN を抑制し、さらに、この効果は DOR 下流のアデニル酸シクラーゼ(AC)の抑制を介していることが示された。シナプス後を介する抑制条件下で、DPDPE はエタノールによる IPSC の低下に影響を与えず、このことは DOR はシナプス前に局在していることを示している。</p> <p>結論: 本研究の結果は、エタノールは(シナプス前)FSI 軸索末端に存在し、AC と抑制的に共役している DOR を活性化して、MSN への GABA 遊離の持続する抑制(抑制性投射の低下:脱抑制)を生じることが示唆されている。</p>			