

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	16-221	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Chronic ethanol exposure decreases CB1 receptor function at GABAergic synapses in the rat central amygdala. 慢性エタノール曝露はラットの扁桃体中心核 GABA 作動性シナプスにおける CB1 受容体機能を低下させる		
執筆者		
Varodayan FP, Soni N, Bajo M, Luu G, Madamba SG, Schweitzer P, Parsons LH, Roberto M.		
掲載誌		
Addict Biol. 2016; 21(4):788-801. doi: 10.1111/adb.12256.		
キーワード		PMID:
アルコール、扁桃体、カンナビノイド、CB1 カンナビノイド受容体、GABA		25940135
要旨		
<p>目的:扁桃体中心核(CeA)は、ストレスや習慣性に関連した過程で重要な働きをしており、CeA の調節不全は、アルコール依存症に関連した異常なストレス応答や過剰なアルコール摂取の原因に密接と関係している。内因性カンナビノイド(eCB)は、エタノールに対する急性応答と耐性、依存、再燃の進展に影響を与えている。慢性アルコール曝露は、習慣性に関連した脳領域の eCB レベルおよび 1 型カンナビノイド受容体(CB1)の発現と機能を変える。CB1 は GABA 遊離を抑制していて、CeA の GABA 作動性伝達の調節不全はアルコール依存症への移行で重要である。しかし、CeA での CB1 情報伝達に対する慢性エタノール曝露の効果についての報告はなく、本研究はこの点について検討した。</p> <p>方法:雄性 Sprague Dawley ラットを使用し、脳切片を調製して CeA の情報伝達を電気生理学的に解析した。ラットへの慢性間欠的エタノール(CIE)曝露は、エタノール蒸気を 14 時間/日、2-3 週間投与して行った。</p> <p>結果:アルコール曝露のない対照ラットの CeA で、CB1 刺激薬 WIN55,212-2(WIN)は、GABA_A 受容体仲介性の自発性微小抑制性シナプス後電流(s/mIPSC)の頻度を低下させた。この効果は、CB1 拮抗薬 AM251 で阻止されたが、CB2 拮抗薬 SR144528 は効果なかった。CIE ラットでは、WIN の mIPSC に対する抑制効果は減弱し、エタノールが CB1 の機能不全を生じていることが示唆された。AM251 は対照ラット CeA での s/mIPSC 頻度を増加した。このことは、eCB/CB1 は GABA 遊離の低下を介して CeA の抑制性情報伝達を持続的に調節していることを示している。CIE 処置で、mIPSC に対する CB1 の持続的な影響を消失したが、sIPSC では変化なかった。脳切片への急性エタノール(44 mM)処置は、対照と CIE ラットの両方で CeA の GABA 遊離を増加させた。CB1 の活性化で、この効果は阻止されたが、AM251 とエタノールによる GABA 遊離は相加的であり、AM251 とエタノールは独立して作用していることが示唆される。</p> <p>結論:本研究では、eCB/CB1 情報伝達は CeA での抑制性情報伝達を制限し、この影響は CIE 曝露で減弱することを示した。このことは、CeA の GABA 作動性伝達における CB1 の影響の重要性を示唆し、CeA はアルコールによる CB1 情報伝達の障害に対して特に感受性が高く、エタノールによる eCB/CB1 伝達の不調が、アルコール依存症に特徴的な応答変化に関連していると考えられる。</p>		