

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	17-201	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>		
Alcohol dependence disrupts amygdalar L-type voltage-gated calcium channel mechanisms. アルコール依存は扁桃体の L-型電位依存性カルシウムチャネル機構を混乱させる		
<b>執筆者</b>		
Varodayan FP, de Guglielmo G, Logrip ML, George O, Roberto M.		
<b>掲載誌</b>		
J Neurosci. 2017; 37(17):4593-4603. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3721-16.2017.		
<b>キーワード</b>		<b>PMID:</b>
アルコール、扁桃体、副腎皮質刺激ホルモン放出因子受容体 1(CRF1)、GABA、L-型電位依存性カルシウムチャネル(LTCC)		28363981
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b>いくつかの精神疾患やアルコール依存症の発生に扁桃体中心核(CeA)の関与が示唆されている。CeA は急性アルコールの強化作用に重要で、アルコール依存症での CeA の失調は、不快情動を発生して飲酒の誘因となる。近年、扁桃体に関連した精神疾患と L-型電位依存性カルシウムチャネル(LTCC)機能との関係が示され、さらに、LTCC がアルコールの細胞および行動への効果で役割を果たしていることが報告されている。しかし、アルコール摂取行動に関連する LTCC の神経生物学的機序は不明で、本研究はこの点について検討した。</p> <p><b>方法:</b> Sprague-Dawley 系ラットを用い、エタノール依存モデルを慢性間欠的エタノール蒸気曝露(CIE)で作成した。また、Wistar 系ラットで、オペラント条件付け法でアルコール自己投与モデルを作成した。扁桃体のチャネル機能は脳切片を調製し、電極で電気生理的に解析した。タンパク質発現はウエスタンブロット法で測定した。</p> <p><b>結果:</b> アルコール非依存ラットで、アルコールは LTCC 機能を介して CeA 活性(神経発火頻度と GABA 遊離)を亢進し、CeA へ脳室内投与した LTCC 遮断薬(ニフェジピン)は非依存ラットのアルコール摂取を低下させた。慢性アルコール投与によるアルコール依存で、CeA の膜 LTCC(Cav1.2)発現は減少し、LTCC の機能低下によって CeA 活性化機序は抑制された。副腎皮質刺激ホルモン放出因子とその受容体 1(CRF/CRF1)系が LTCC の機能低下を補填していることが示唆されており、CRF1 遮断薬(R121919)の効果を検討した結果、CRF1 はアルコールの CeA 活性に対する効果を仲介し、また、アルコール依存ラットでのアルコール消費を増大させることが示された。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、アルコール依存は、急性アルコールに対する CeA の細胞および行動レベルの応答で機能している機序を、LTCC を基本とする機序から CRF1 を基本とする機序に切替えていることを示している。この機構的切替えは、過剰飲酒を誘導する不快情動における CeA の重要な役割を提示し、さらに、CeA のアルコールに対する神経生物学的応答の分子基板としての LTCC の重要性を示唆している。慢性アルコール曝露に対する LTCC の神経適応は、アルコール使用障害の病態生理学として重要である。</p>		