

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	17-203	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Prefrontal cortex Kca2 channels regulate mGlu5-dependent plasticity and extinction of alcohol-seeking behavior. 前頭前皮質の Kca2 チャンネルは mGlu5 に依存した可塑性とアルコール探索行動の消去を制御している			
執筆者			
Cannady R, McGonigal JT, Newsom RJ, Woodward JJ, Mulholland PJ, Gass JT.			
掲載誌			
J Neurosci. 2017; 37(16):4359-4369. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2873-16.2017.			
キーワード			PMID:
嗜癖性、アルコール、下辺縁皮質、mGlu5、SK チャンネル			28320841
要旨			
<p>目的:アルコール依存症で、アルコール使用の誘発刺激(cue)の曝露で、アルコールに対する強い欲求や探索行動などの不適切な状態が生じる。誘発刺激曝露療法は、アルコール探索を生じる誘発刺激の効果を減少させるものであるが、その効果は低い。誘発刺激に対する消去学習を促進する新たな治療の発見は、誘発刺激曝露療法を改善し、アルコール依存症での高い再発頻度を低下させる。下辺縁皮質-前頭前皮質(IL-PFC)の mGlu5 受容体の活性化は、誘発刺激によるアルコール探索行動の消去学習を促進する。また、小コンダクタンスカルシウム活性化カリウム(Kca2)チャンネルは、恐怖記憶の消去学習に関与し、mGlu5 受容体の活性化は Kca2 チャンネル機能を低下させる。本研究は、Kca2 チャンネルと mGlu5 受容体のアルコール探索行動の消去学習に対する効果を検討した。</p> <p>方法:雄性 Wistar 系ラットを使用した。ラットのエタノール自己投与は、2 ボトル選択法で訓練した。その後、光と音を誘発刺激として消去学習訓練を行い、エタノールの自己投与が 20%以下に低下した場合を消去学習の確立とした。チャンネル機能は、ホールセルパッチクランプ法で解析し、神経細胞の活性は細胞外記録で解析した。また、自発運動活性を測定して運動機能を評価した。</p> <p>結果:脳切片での <i>ex vivo</i> 実験で、mGlu5 受容体の活性化は IL-PFC 第 V 層錐体細胞の Kca2 チャンネル電流を低下させ、mGlu5 受容体による Kca2 チャンネル活性の機能的低下が確認された。さらに、Kca2 チャンネルの陽性修飾薬(CDPPB)は、mGlu5 受容体に依存した IL-PFC の LTP の促進を阻止した。Kca2 チャンネル阻害薬アパミンのラットへの全身投与および IL-PFC 内への投与で、ラットのアルコール探索行動の消去学習は亢進し、この効果は 3 週間持続した。また、IL-PFC への CDPPB の投与による Kca2 チャンネルの活性化で、mGlu5 受容体によるアルコール誘発刺激消去学習の促進は減弱した。</p> <p>結論:本研究の結果は、IL-PFC の mGlu5 受容体による消去学習の促進には、Kca2 チャンネルの機能的阻害が関与していること示唆している。Kca2 チャンネルと mGlu5 受容体の間の機能的共役は、行動や記憶消去で重要な脳領域である IL-PFC のシナプス可塑性の重要な制御因子であると考えられる。mGlu5 受容体は、アルコール探索行動の長期的消去を促進する新たな治療的標的となる。</p>			