

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	17-211	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Matrix metalloproteinase-9 and synaptic plasticity in the central amygdala in control of alcohol-seeking behavior. アルコール探索行動の調節における扁桃体中心核のマトリックスメタロプロテアーゼ-9 とシナプス可塑性			
執筆者			
Stefaniuk M, Beroun A, Lebitko T, Markina O, Leski S, Meyza K, Grzywacz A, Samochowiec J, Samochowiec A, Radwanska K, Kaczmarek L.			
掲載誌			
Biol Psychiatry. 2017; 81(11):907-917. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.12.026.			
キーワード			PMID:
アルコール嗜癖性、扁桃体中心核、マトリックスメタロプロテアーゼ-9 (MMP-9)、動機付け、Intellicage			28190519
要旨			
<p>目的: アルコール嗜癖性は、脳報酬系でのグルタミン酸系の機能障害が関与していると考えられているが、その分子機構の詳細は不明である。近年、マトリックスメタロプロテアーゼ-9(MMP-9)が興奮性シナプス可塑性の重要な調節因子であることが示された。本研究は、アルコール嗜癖性関連行動の制御における MMP-9 の役割について検討した。</p> <p>方法: MMP9 欠損(MMP-9 KO)マウスを作成して使用した。アルコール長期投与とアルコール関連行動の解析は、集団型全自動行動試験装置(Intellicage)を用いた手技で 140 日間行った。樹状突起棘の解析は、脳切片を調製して共焦点顕微鏡で行った。脳細胞の活動性は、ホールセルパッチクランプ法で電気生理的に解析した。また、アルコール依存症者で、MMP-9 遺伝子多型とアルコール欲求との関連を検討した。</p> <p>結果: MMP-9 KO マウスのアルコール摂取は、対照マウスと同程度であったが、動機付け試験期と離脱期でのアルコール探索行動は低下していた。さらに、アルコール探索の抑制と関連して、扁桃体中心核(CeA)の樹状突起棘の構造的変化が生じていた。また、扁桃体基底核から CeA への投射に関するパッチクランプ解析は、アルコール消費と離脱はサイレントシナプス(silent synapses、SS) [NMDA 受容体を介したシナプス後の応答は起こるが、AMPA 受容体を介した応答は極小であるシナプス]の発生と関連していることを示した。すなわち、アルコール摂取とその離脱で SS が増加する。これらの可塑的变化は、MMP-9 KO マウスで抑制された。レンチウイルス発現ベクターによる MMP-9 KO マウス CeA への MMP-9 の発現増加処置で、低下していたアルコール欲求性は回復した。アルコール依存症者で、MMP-9 発現を上昇する(-)1562 部位の C/T 遺伝子多型とアルコール欲求性の高さが相関していた。</p> <p>結論: 本研究の結果は、アルコール欲求性には MMP-9 に依存した扁桃体中心核のシナプス可塑性(樹状突起棘の変化とサイレントシナプスの増加)が関与しているという新たな機序を示している。</p>			