

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	17-220	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Ethanol withdrawal drives anxiety-related behaviors by reducing M-type potassium channel activity in the lateral habenula. エタノール離脱は外側手綱核の M 型カリウムチャネル活性を低下させることで不安関連行動をもたらす			
執筆者			
Kang S, Li J, Zuo W, Fu R, Gregor D, Krnjevic K, Bekker A, Ye JH.			
掲載誌			
Neuropsychopharmacology. 2017; 42(9):1813-1824. doi: 10.1038/npp.2017.68.			
キーワード			PMID:
エタノール、アルコール使用障害、離脱、外側手綱核、不安様行動、M 型カリウムチャネル			28387223
要旨			
<p>目的: 不安障害(AD)は、アルコール離脱で良く見られる症状で、欲求を生じる負の強化の重要な因子である。扁桃体中心核が、AD とアルコール使用障害(AUD)を結びつける拠点であることが示唆されているが、併存疾患の AD と AUD で作動している細胞機能は分かっていない。外側手綱核(LHb)は、扁桃体からの情報を受ける部位で、神経伝達調節系、特にドパミン系とセロトニン系、へ“負”の情報を供給することで報酬回路において重要な役割を果たしている。従って、LHbの機能不全は、うつや不安のような精神疾患の病因になると考えられている。M 型電位依存性カリウムチャネル(M-チャネル)は LHb に豊富に発現していて、アルコールの神経機能や行動に関する作用点であると示唆されている。本研究は、アルコール離脱で生じる不安惹起効果に対する LHb の M-チャネル機能の関与について検討した。</p> <p>方法: 不安関連行動や神経機能は Sprague-Dawley 系ラット(SD)へエタノール(2 g/kg)を腹腔内へ7日間投与して、エタノール摂取(20%)については Long Evans 系ラット(LE)へ2ボトル選択法で8週間投与して検討した。LHb への薬物投与は、カニューレを介して行った。チャネル活性は、脳切片を調製してパッチクランプ法で解析した。不安様行動は高架十字迷路試験、ガラス玉覆い隠し試験、オープンフィールド試験で解析した。タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。</p> <p>結果: SD および LE へのエタノール投与後 24 時間の離脱期で、LHb 神経の発火頻度と興奮性は上昇していたが、中等度-後過分極の振幅と M-チャネル電流は小さかった。M-チャネル遮断薬 XE991 処置で、対照では自然発火頻度が増加したが、エタノール離脱 LHb での増加は小さかった。さらに、M-チャネルサブユニット KCNQ2/3 のタンパク質発現も、エタノール離脱で低下していた。エタノール離脱で、不安様レベルは上昇し、これは、LHb の化学遺伝学阻害(hm4D)あるいは M-チャネル開口薬(レチガビン)の処置で抑制された。また、ラット LHb へのレチガビン投与は、エタノール消費と嗜好性を低下させた。</p> <p>結論: エタノール離脱ラットでの不安様行動の増加は、LHb 神経の興奮性上昇と M-チャネルの電流と発現の低下と並行している。M-チャネルの活性化は、エタノール摂取と不安様行動を減弱させる。本研究は、不安惹起機序の 1 つとして LHb の M-チャネル低下があり、エタノールによる神経適応における M-チャネルの働きの重要性を示唆した。</p>			