

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	17-233	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Potentiation of amygdala AMPA receptor activity selectively promotes escalated alcohol self-administration in a CaMKII-dependent manner. 扁桃体 AMPA 受容体活性の増強は CaMK II 依存性の様式でアルコール自己投与の増大を選択的に促進する		
執筆者		
Cannady R, Fisher KR, Graham C, Crayle J, Besheer J, Hodge CW.		
掲載誌		
Addict Biol. 2017 May;22(3):652-664. doi: 10.1111/adb.12357.		
キーワード		PMID:
アルコール摂取、AMPA 受容体、扁桃体、CaMK II、GluA1、グルタミン酸		26742808
要旨		
<p>目的: アルコールや他の乱用薬物は、報酬に関連した脳領域の神経可塑性で働いているグルタミン酸系の機序を侵害し、個人の行動を支配することが示されている。乱用の初期段階で、アルコールの正の強化効果には、扁桃体でのグルタミン酸系 AMPA 受容体 (AMPA) の活性が必要であると考えられている。AMPA は、イオンチャンネル型受容体で 4 つのサブユニット (Glu1-4) で構成されていて、急速な興奮性グルタミン酸神経伝達とシナプス強度を仲介している。AMPA は多様な生物学的機能に関与し、その活性の調節不全が、いくつかの神経学的で精神的な習慣性疾患で重要である。しかし、扁桃体の AMPA 活性の亢進でアルコール自己投与が促進するかどうか分かっていない。本研究はこの点について検討した。</p> <p>方法: アルコール嗜好性 P (P) ラットを用いた。ラットのアルコール (15%v/v) 自己投与は、オペラント条件付けで 1 日 30 分 (アルコール、0.6 g/kg/30 分)、28 日間訓練した。訓練後、脳組織を調製し、Glu のリン酸化を免疫組織化学的に解析した。また、扁桃体中心核 (CeA) と側坐核中核部 (AcbC) への薬物投与は、自己投与訓練前に留置カニューレを介して行った。</p> <p>結果: P ラットのアルコールの自己投与で、CeA、扁桃体基底外側核、AcbC の AMPA サブタイプ GluA1 のセリン 831 でのリン酸化 (pGluA1 S831) が増加し、AMPA の活性化が示された。CeA および AcbC へのアニラセタム (AMPA の正の修飾薬) の注入で、CeA への投与ではアルコール強化応答が増強されたが、AcbC への投与では変化なかった。GluA1 S831 は Ca²⁺/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ II (CaMK II) の基質となる。CaMK II 阻害剤 m-AIP の CeA への投与は、用量依存的にアルコール自己投与を低下させた。また、アニラセタムで生じたアルコール自己投与の上昇が、それ自体では効果が観察されない用量の m-AIP で抑えられた。このことは、AMPA によるアルコール強化の増強には、扁桃体での CaMK II 活性が必要とされることを示している。</p> <p>結論: 本研究の結果は、扁桃体の可塑性と関連した AMPA-CaMK II 情報の活性増強が、乱用初期段階での正の強化効果の上昇を介して、アルコール使用の増加を促進することを示唆している。AMPA あるいは CaMK II 活性の選択的な抑制は、アルコール使用障害の治療で有効であると考えられる。</p>		