研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	20-265	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Mechanism for differential recruitment of orbitostriatal transmission during actions and outcomes following chronic alcohol exposure.
慢性アルコール曝露後の意思決定と成果情報で眼窩前頭皮質–背側線条体情報伝達の動員が異なる機序

執筆者

Renteria R, Cazares C, Baltz ET, Schreiner DC, Yalcinbas EA, Steinkellner T, Hnasko TS, Gremel CM.

掲載誌

eLife. 2021; 10:e67065. doi: 10.7554/eLife.67065.

キーワード	PMID:
アルコール依存、意思決定、強迫性飲酒、眼窩前頭皮質、背側線条体	33729155

要　旨

目的：精神疾患は、しばしば、神経細胞活性に相反する効果を及ぼす症状を生じる。例えば、アルコール依存では価値に基づく意思決定（VBDM）の機能不全と強迫的作用は、それぞれ、眼窩前頭皮質（OFC）–大脳基底核回路の活動低下と活動亢進に連関している。大脳基底核（背側線条体（DS））への OFC の投射（OFC–DS）で、OFC–DS からの興奮性伝達は、VBDM を支持する情報を伝え、伝達の阻害は習慣的な調節［強迫的調節］を生じる。慢性アルコール曝露は、DS への直接経路であるドパミン 1 型投射棘細胞（D1R SPN）への OFC–DS 伝達を持続的に低下させ、この回路の出力を選択的に減弱し、VBDM（価値関連情報伝達）を消失させる。一方、アルコール依存による OFC–DS 回路の活性亢進は、強迫的表現型に関連し、OFC–DS 回路は、価値情報と強迫的作用の両方を調節する状態にある。しかし、OFC 機能とその情報下流の回路の薬物依存による変化の機序は不明である。本研究は、薬物依存が OFC–DS 回路情報提示と、それによる意思決定の制御に影響を与える機序について検討した。

方法：C57BL/6J マウスを、行動解析実験と *in vivo* ファイバーフォトメトリー法［カルシウムイメージ解析］による神経細胞活性の測定に使用した。OFC-DS 回路の活性解析は、tdTomato およびチャネルロドプシン 2（ChR2）発現マウスを使用し、調製した脳切片でホールセルパッチクランプ法で電気生理学法行った。神経細胞の活性化は光遺伝学的に行った。マウスの慢性間欠的エタノール曝露（CIE）は、エタノール蒸気を 16 時間/日、4 日間曝露 3 日間離脱、4 週間投与して行った。マウスの VBDM と強迫的行動は、強化スケジュールオペラント条件付け試験と価値低減法で評価した。組織タンパク質は免疫ブロットで測定した。

結果：CIE マウスの OFC－DS 活性は、VBDM の調節消失と一致して、飲酒行為［意思行動］に関連して亢進し、成果確認期で低下した。この OFC－DS 活性の低下は、OFC の D1R SPN で OFC－DS 伝達を低下させる内因性カンナビノイド（CB）情報の増加による D1R SPN の機能不全によるものであった。*In vivo* での CB1 受容体遮断による OFC－DS 活性の改善で、価値に基づく意思決定調節は回復した。

結論：本研究の結果は、アルコール曝露は DS 出力を調節する OFC の能力の低下と DS の脱抑制を生じることを示唆している。意思決定行為と成果情報は、OFC で活性化のパターンに依存した異なった機序を動員している。