

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	12-250	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>		
Rescue of infralimbic mGluR <sub>2</sub> deficit restores control over drug-seeking behavior in alcohol dependence. 下辺縁皮質の代謝型グルタミン酸受容体 2 (mGluR <sub>2</sub> ) 欠損の修復でアルコール依存症での探索行動に関する制御を回復することができる		
<b>執筆者</b>		
Meinhardt MW, Hansson AC, Perreau-Lenz S, Bauder-Wenz C, Střehlin O, Heilig M, Harper C, Drescher KU, Spanagel R, Sommer WH.		
<b>掲載誌</b>		
J Neurosci. 2013;33(7):2794-806.		
<b>キーワード</b>		
アルコール、アルコール依存症、下辺縁皮質、代謝型グルタミン酸受容体 2 (mGluR <sub>2</sub> )、探索行動		
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b> アルコール依存症での重要な障害は、過剰なアルコール探索行動につながる前頭前野皮質の損傷である。しかし、アルコールに対する探索行動の増加などの嗜癖性応答が発現してくる分子的機序は分かっていない。薬物に対する探索行動には内側前頭前野皮質や側坐核の機能が関与していることが示されている。この研究では、トランスクリプトーム収束解析(網羅的に mRNA 発現を調べる手法)を用いて、アルコールによる前頭前野皮質機能の抑制について検討した。</p> <p><b>方法:</b> アルコール吸入システムでアルコールを 7 週間投与し、アルコール依存モデルラットを作成した。アルコール最終処置から 3 週間の離脱期後、脳(扁桃核、側坐核、内側前頭前野皮質)を採取し、遺伝子発現の変化をマイクロアレイによるトランスクリプトーム収束解析で測定した。グルタミン酸受容体機能を反映する脳グルタミン酸遊離は脳微小透析法で測定した。また、アルコール依存症者死後脳で mGluR<sub>2</sub> 発現を検討した。ラットのアルコールに対する探索行動は行動薬理学的に解析した。</p> <p><b>結果:</b> 下辺縁皮質の錐体神経細胞は慢性的なエタノール投与による長期効果に対して脆弱で、これらの神経はエタノールの慢性投与で代謝型グルタミン酸受容体 2 (mGluR<sub>2</sub>) の著しい欠損を示した。mGluR<sub>2/3</sub> はグルタミン酸遊離に抑制的に働き、神経興奮を低下させるオートレセプターとして機能している。オートレセプターフィードバック調節の失調を示して、アルコール依存ラットでは側坐核での細胞外グルタミン酸レベルを低下させる mGluR<sub>2/3</sub> 刺激薬 LY379268 の効果が認められなかった。アルコール依存ラットはエタノールに対する探索行動の亢進を示し、この亢進は下辺縁皮質へのウイルスベクター遺伝子導入による mGluR<sub>2</sub> の回復で阻止された。また、アルコール依存症者死後脳の前側帯状皮質では mGluR<sub>2</sub> 転写物の低下が認められた。</p> <p><b>結論:</b> ラットとヒトの皮質-側坐核神経回路での mGluR<sub>2</sub> の損失はアルコール依存症での主要な変化であり、再燃傾向の増加に関与している病理生理的機序として重要である。この脳回路の mGluR<sub>2</sub> 機能を回復させる処置はアルコール依存症に対する治療的価値を有すると考えられる。</p>		