

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	16-236	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
Stress increases ethanol self-administration via a shift toward excitatory GABA signaling in the ventral tegmental area. ストレスは腹側被蓋野の GABA 情報伝達を興奮性に移行させエタノール自己投与を増大させる			
執筆者			
Ostroumov A, Thomas AM, Kimmey BA, Karsch JS, Doyon WM, Dani JA.			
掲載誌			
Neuron. 2016; 92(2):493-504. doi: 10.1016/j.neuron.2016.09.029.			
キーワード			PMID:
アルコール、アルコール使用障害、ストレス、GABA 情報伝達、腹側被蓋野、KCC2			27720487
要旨			
<p>目的: ストレスが、それに続くアルコール乱用の危険要因であることは良く知られている。しかし、ストレスとアルコールの相互作用の神経機序は殆どわかっていない。習慣性薬物の強化効果とストレス情報は、どちらも中脳辺縁系ドパミン (DA) 系など共通の神経回路に影響を与える。一方、ストレスホルモン情報伝達は、中脳 GABA_A 受容体 (GABA_AR) 情報伝達にも影響すると考えられているが、その分子機序は不明である。GABA_AR はエタノール作用の標的であることから、本研究は GABA_AR 情報伝達の変化が、ストレスとエタノールとの相互作用に関与しているという仮説について検証した。</p> <p>方法: 雄性 Long-Evans ラットを用いた。エタノールの自己投与は、オペラント箱法(エタノール濃度:4~10%)で測定した。脳内 DA レベルは微小透析法で測定し、腹側被蓋野(VTA)の DA と GABA 神経細胞の活性は <i>in vivo</i> 電気生理、ならびに、脳切片での <i>ex vivo</i> 電気生理手技で解析した。ラットへのストレス負荷は、エタノール投与(1.5 g/kg、静脈内注入 5 分間)の 15~20 時間前に、1 時間の不動拘束法で行った。KCC2 (K⁺, Cl⁻ 共輸送体、Cl⁻ イオンを細胞外へ汲み出す作用)はウエスタンブロット法で解析した。</p> <p>結果: ラットへのストレス負荷で、対照ラットと比べてエタノール自己投与量は増加した。また、電気生理的解析から、ストレス負荷によってアルコールに対する脳 DA 応答が減弱し、この DA 情報伝達の低下は、VTA の GABA 神経系のエタノールによる興奮から生じていることが示された。さらに、GABA 神経細胞の興奮は、GABA_AR の活性化によるものであり、GABA_A 逆転電位 (E_{GABA}) [GABA_AR の活性化は通常、過分極を生じるが、ある状況では Cl⁻ イオンの細胞内濃度の変化で脱分極が生じる]に関与している KCC2 の、ストレスによる機能的活性低下が関与している。グルココルチコイド受容体の阻害 (RU486) や KCC2 機能の促進 (CLP290)、あるいは、GABA_A 情報伝達興奮の抑制は、全て、ストレス負荷後のアルコールによる DA 応答の低下を抑制し、アルコール自己投与の上昇を阻止した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、ストレスは、VTA の GABA 情報伝達を抑制性から興奮性に移行させる神経内分泌シグナルを介して、アルコールに対する神経的ならびに行動的応答を変化させることを示している。</p>			