

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	16-254	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
Dysregulated glycine signaling contributes to increased impulsivity during protracted alcohol abstinence. グリシン情報伝達の調節不全が遷延性離脱時にみられる衝動性の亢進に関与している			
執筆者			
Irimia C, Buczynski MW, Natividad LA, Laredo SA, Avalos N, Parsons LH.			
掲載誌			
J Neurosci. 2017; 37(7):1853-1861. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2466-16.2017.			
キーワード			PMID:
アルコール依存、腹内側前頭皮質 (vmPFC)、5-選択反応時間課題 (5-CSRTT)、グリシン、遷延性離脱、衝動性			28202787
要旨			
<p>目的:断酒中のアルコール依存症者では、反応抑制に対する応答障害が持続し、この衝動性の亢進が過剰飲酒や慢性的な飲酒に関係し、依存再発の危険性を高めている。脳の画像研究は、衝動性亢進の病理として、前頭前皮質の異常が関与していることを示しているが、詳細な機序は不明である。5-選択反応時間課題による動物実験で、衝動性の調節には腹内側前頭皮質 (vmPFC) と NMDA 情報伝達が重要な役割を果たしていることが示されている。本研究は、長期エタノール曝露後の遷延性離脱時に生じる衝動性の亢進に関与している vmPFC の神経化学的機序について検討した。</p> <p>方法:雄性 Wistar 系ラットを使用し、エタノールの長期投与は蒸気吸入 (12 時間/日、4 週間) で行った。衝動性は 5-選択反応時間課題 (5-CSRTT) で解析した。vmPFC の神経伝達物質 (12 種類) は <i>in vivo</i> 微小透析法で採取し、LC-MS/MS 法で測定した。また、vmPFC への薬物投与は脳室内投与で行った。</p> <p>結果:長期エタノール曝露後、ラット vmPFC で選択課題に関連したグリシンとセリンの遊離が低下し、対照ラットで通常観察される神経伝達物質と 5-CSRTT の早発的反応 (衝動性の指標) との逆相関が消失していた。グリシン輸送体阻害剤 ALX5407 の vmPFC への投与で、アルコール曝露ラットで観察された過剰な早発反応は阻止され、この効果は NMDA グリシン結合部位での有効性に依存していることが示された。また、(衝動性の指標とは異なる) 標準的な 5-CSRTT での応答と vmPFC のグリシンとセリンレベルで、対照ラットとエタノール曝露ラットでの違いは認められなかった。</p> <p>結論:本研究の結果は、遷延性離脱時の運動衝動性の亢進には vmPFC でのグリシンとセリンの動員障害が関連していることと、グリシン輸送体阻害剤の投与による vmPFC の NMDA 受容体共刺激物質結合部位の活性化は、エタノールに関連した衝動性の亢進を改善することを示している。グリシン輸送体阻害剤は、アルコール使用障害やアルコール依存症の治療薬となる可能性がある。</p>			