研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	17-248	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Midbrain circuit regulation of individual alcohol drinking behaviors in mice.
マウスで個々の飲酒行動の中脳回路による調節

執筆者

Juarez B, Morel C, Ku SM, Liu Y, Zhang H, Montgomery S, Gregoire H, Ribeiro E, Crumiller M, Roman-Ortiz C, Walsh JJ, Jackson K, Croote DE, Zhu Y, Zhang S, Vendruscolo LF, Edward S, Roberts A, Hodes GE, Lu Y, Calipari ES, Chaudhury D, Friedman AK, Han MH.

掲載誌

Nat Commun. 2017; 8(1):2220. doi: 10.1038/s41467-017-02365-8.

キーワード	PMID:
アルコール使用障害（AUD）、飲酒行動、腹側被蓋野、側坐核、高飲酒マウス、低飲酒マウス、	29263389

要　旨

目的：アルコール使用障害（AUD）は、薬物の報酬効果や（行動の）実行調節に関与する特異的な神経回路によって制御されているアルコール摂取の増加、離脱、欲求の 3 段階を反復移行することで生じると考えられている。多くの人が飲酒するなかで、一部の人が AUD に至る様式でアルコールを摂取しているが、個々の飲酒行動を調節している神経回路については理解されていない。本研究は、この点について検討した。

方法：C57BL/6J マウスを使用し、マウスへエタノール（3-10%）を 24 時間接近 2 ボトル選択法で 12 日間投与した（対照はエタノール未処置マウス）。マウス腹側被蓋野（VTA）の神経活性は、電極留置による *in vivo* 電気生理的解析と、マウスから調製した脳切片での全細胞パッチクランプ法で解析した。VTA 神経の刺激は、チャネルロドプシン 2（ChR2）を発現させ、光遺伝学的（optogenetics）に行った。

結果：マウスへの 24 時間接近 2 ボトル選択法によるエタノール処置で、マウスの 75-80%はエタノール嗜好性が 60%以上で飲酒量も多く（HAD：high alcohol drinking）、10%のマウスは嗜好性が 40%以下で飲酒量も少なく（LAD：low alcohol drinking）、この結果から、飲酒行動で 2 種類のマウスを選別した。VTA ドパミン神経の *in vivo* 電気生理解析の結果、LAD マウスの発火頻度とバースト発火活性が増加したが、HAD マウスの神経活性は、対照マウスと違いなかった。VTA 神経の神経回路特異的な電気生理記録では、LAD マウスの側坐核（NAc）へ投射している VTA-NAc 神経の自然発火活性が選択的に高く、VTA-内側前頭前野ドパミン神経活性での違いはなかった。さらに、HAD マウス VTA-NAc ドパミン神経の光遺伝学的刺激で、アルコール消費は抑制された。また、*Ih*（興奮性過分極誘発電流）［VTA ドパミン神経の発火の調節で重要］では、LAD マウスの VTA-NAc 神経の *Ih* は増加したが、対照的に、HAD マウスの *Ih* は低く、個々の飲酒行動に関連した *Ih* の違いが認められた。

結論：本研究の結果は、LAD マウスは VTA-NAc 神経の活性が高く興奮性で、対照的に HAD マウスはエタノール未処置マウスと変わらないレベルが維持されていることを示している。また、HAD マス VTA-NAc 神経の活性を高める処置で、飲酒が抑制されることを示した。これらの結果は、個々の飲酒行動に関与している神経回路は VTA-NAc 神経系であることを示唆している。