研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	17-250	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Neurogranin in the nucleus accumbens regulates NMDA receptor tolerance and motivation for ethanol seeking.
側坐核のニューログラニンはNMDA受容体の耐性とエタノール探索の動機付けを調節している

執筆者

Reker AN, Oliveros A, Sullivan JM 3rd, Nahar L, Hinton DJ, Kim T, Bruner RC, Choi DS, Goeders NE, Nam HW.

掲載誌

Neuropharmacology. 2017; 131:58-67. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.12.008.

キーワード	PMID:
エタノール、アルコール使用障害（AUD）、ニューログラニン、オペラント条件付け、グルタミン酸受容体、側坐核、動機付け	29225043

要　旨

目的：側坐核（NAc）の NMDA 受容体（NMDAR）情報伝達の機能障害は、エタノールの神経および行動効果に影響し、アルコール使用障害（AUD）の病態生理に関与している。しかし、エタノール曝露とエタノール探索との因果関係に関連する NMDAR 細胞内機序は不明である。カルモジュリン（CaM）結合タンパク質のニューログラニン（Ng）は、シナプス後に豊富に発現し、Ca^{2+}-CaM 経路の調節を介して NMDAR や代謝型グルタミン酸受容体 5（mGluR5）によるシナプス可塑性を仲介している。これらのことから、本研究は AUD における Ng の機能的役割について検討した。

方法：雄性 C57BL/6J マウスと Ng 欠損（$Ng^{-/-}$）マウスを使用した。側坐核への Ng の発現処置は、アデノ随伴ウイルスを用いベクターを顕微注入して行った。樹状突起の形態は、Goli-Cox 染色と Sholl 解析で検討した。マウスのエタノール（10%）自発摂取は、オペラント自己投与法で確立した。マウスの行動解析は、パブロフ型条件付け-道具的条件付け転移試験（PIT：Pavlovian-instrument transfer）、オペラント条件付け試験、ローターロッド試験で行った。

結果：$Ng^{-/-}$マウスでは、NMDAR 拮抗薬 CGP37849 による NMDAR の阻害に対する耐性が上昇し、PIT での誘発刺激（cue）に対する反応性が速くなったが、エタノールの報酬効果での変化はなかった。$Ng^{-/-}$マウスのオペラント条件付け試験の結果は、エタノール自己投与の増加と、嫌悪動機付け感受性の低下を示した［エタノールに対する嗜癖性の上昇を表す］。$Ng^{-/-}$マウスのエタノール曝露で、側坐核の mGluR5 発現は減少し、樹状突起の分枝が短くなった。また、mGluR5 拮抗薬 MPEP の処置で $Ng^{-/-}$マウスの NMDAR の脱感作（耐性）は回復した。

結論：本研究の結果は、側坐核の Ng は NMDAR と mGluR5 間の情報の平衡調節で役割を果たしており、この平衡の障害は NMDAR の抵抗性に影響し、結果としてエタノールの嫌悪動機付け［エタノール嗜癖性］を変化させて、アルコール依存に対する感受性に関与していることを示唆している。