研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	17-260	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Rescue of glutamate transport in the lateral habenula alleviates depression- and anxiety-like behaviors in ethanol-withdrawn rats.
手綱外側核グルタミン酸輸送体の機能回復はエタノール離脱ラットの抑うつおよび不安様行動を緩和する

執筆者

Kang S, Li J, Bekker A, Ye JH.

掲載誌

Neuropharmacology. 2018; 129:47-56. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.11.013.

キーワード	PMID:
アルコール、手綱外側核、アルコール禁断症状、グルタミン酸輸送体、GLT-1、抑うつ、不安症状、グリア	29128307

要　旨

目的：アルコール依存症とうつ病や不安症状のような精神疾患の併存はよく見られる状態であるが、併存状態の基礎を成す機序は明白ではない。これまでの研究で、薬物乱用や抑うつのような嫌悪状態は手綱外側核（LHb）の異常な活動性と関連性があることが示されている。依存状態には、シナプスと非シナプス間のグルタミン酸（Glu）の恒常性が関係している。Glu 恒常性にはグリアの Glu 輸送体 GLT-1 が重要であり、GLT-1 の機能不全がアルコール離脱症状に関連した病理状態に関与していることが示唆されている。しかし、LHb の興奮性亢進や抑うつおよび不安様症状に対する GLT-1 機能不全の関与については不明であり、本研究はこの点について検討した。

方法：雄性 Sprague Dawley 系ラットを使用し、エタノール（2 g/kg）は腹腔内へ 2 回/日、10 日間投与した。セフトリアキソン［β-ラクタム系抗生物質で GLT-1 発現を上昇する］（200 mg/kg）は 10 日間のエタノール投与の後半 5 日間で投与した。薬物投与後、脳切片を調製して、LHb 活動性を電気生理学に解析した。抑うつ様行動は強制水泳試験で、不安様レベルは高架十字迷路法で解析した。組織タンパク質は免疫蛍光法で、タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。

結果：脳スライス LHb 神経細胞へのジヒドロカイニン酸（DHK）100 μM［選択的 GLT-1 拮抗薬］*in vitro* の処置は、Glu 性伝達を促進した。しかし、この促進はエタノール投与後離脱状態のラット脳スライスでは観察されず、GLT-1 機能の低下が示唆された。さらに、離脱ラット LHb の GLT-1 発現は減少していた。この減少は、セフトリアキソンの末梢投与で回復し、離脱ラット脳スライスでの LHb 神経細胞の過剰興奮性を正常化した。また、セフトリアキソン投与で正常化した LHb 神経細胞の活動性は、脳スライス *in vtro* の DHK 処置で逆転し、過剰興奮性が生じた。エタノール離脱ラットで見られた抑うつおよび不安様行動は、セフトリアキソンの投与で緩和され、この効果は、DHK の LHb 脳室内投与で阻止された。

結論：本研究の結果は、LHb 神経細胞の過剰興奮性とエタノール離脱状態での抑うつおよび不安様行動における LHb GLT-1 の役割の重要性を示している。離脱期では、LHb の GLT-1 発現と機能が低下し、LHb 活動が亢進する。LHb の GLT-1 は、エタノール離脱に併存する精神障害の新たな治療標的になると考えられる。