研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	17-266	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Long-term subregion-specific encoding of enhanced ethanol intake by D1DR medium spiny neurons of the nucleus accumbens.
多量エタノール摂取（刺激情報）の D1 ドパミン受容体発現側坐核中型有棘細胞による持続的で脳亜領域特異的な変換

執筆者

Renteria R, Buske TR, Morrisett RA.

掲載誌

Addict Biol. 2018 Mar;23(2):689-698. doi: 10.1111/adb.12526.

キーワード	PMID:
アルコール、アルコール依存、慢性間欠的エタノール曝露、LTD、可塑性、側坐核核部、側坐核穀部	28656742

要　旨

目的：側坐核（NAc）は、中脳皮質系の重要な構成要素であり、エタノール消費の動機付けおよび強化的側面の仲介に関与している。慢性間欠的エタノール曝露（CIE）マウスは、自発的なエタノール摂取の増加を生じるエタノール依存モデルである。NAc は、核部と穀部から成り、エタノールの急性強化効果に関与しているが、これまでに、エタノール依存に関連した NAc 情報伝達の神経適応に対するエタノール長期曝露の効果は検討されていず、また、核部と穀部で情報の変換に違いがあるかどうか分かっていない。本研究はこれらの点について検討した。

方法：*Drd1a*-tdTomato マウス[ドパミン D1 受容体に赤色蛍光を発現するマウス]を使用した。CIE は、1.5 g/kg のエタノールを腹腔内投与した後、エタノール蒸気曝露を 4 日間行った。マウスの自発エタノール摂取は、2 ボトル選択法で検討した。エタノール投与後、脳切片を調製し、ドパミン D1 受容体（D1DR）発現 NAc 中型有棘細胞（MSN）の NMDA 受容体（NMDAR）依存性 LTD を電気生理的に解析した。

結果：CIE によるエタノール摂取の増大後、NAc 穀部 D1DR-MSN で NMDAR 依存性 LTD の発現が抑制されたが、NAc 核部の D1DR-MSN での抑制は見られなかった。LTD の抑制は、エタノール投与停止後 2 週間持続した。このエタノールによる神経適応に AMPA 受容体（AMPAR）の変化が関与しているかどうか、AMPAR 興奮性シナプス後電流（EPSC）を測定して検討した結果、NAc 穀部での電流の低下が認められた。このことは、GluA2 欠損 AMPAR が存在していることを示唆している。NAc 穀部で自発性 EPSC（sEPSC）の振幅で変化はなかったが、sEPSC 頻度で一過性の増加が見られた。NAc 穀部で、sEPSC 振幅の変化がなく、電流変化があることは、GluA2 含有 AMPAR から GluA2 欠損 AMPKR に置き換わっていることを示唆している[NAc での NMDA 依存性 LTD の発現は、GluA2 含有 AMPAR の細胞内移行を必要し、GluA2 欠損 AMPKR は過剰エタノール摂取の仲介因子として機能していると考えられる]。

結論：本研究の結果は、AMPAR サブユニット構成の CIE による変化が、NAc 穀部の NMDAR 依存性 LTD の消失に関与し、CIE モデルのエタノール摂取増加で働いている神経適応応答を構成していることを示唆している。