研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	17-267	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Bidirectional and long-lasting control of alcohol-seeking behavior by corticostriatal LTP and LTD.
皮質線条体系 LTP と LTD によるアルコール探索行動の二方向性で持続的な調節

執筆者

Ma T, Cheng Y, Roltsch Hellard E, Wang X, Lu J, Gao X, Huang CCY, Wei XY, Ji JY, Wang J.

掲載誌

Nat Neurosci. 2018 Mar;21(3):373-383. doi: 10.1038/s41593-018-0081-9.

キーワード	PMID:
アルコール依存症、背内側線条体、シナプス可塑性、LTP、LTD、探索行動、光遺伝学	29434375

要　旨

目的：アルコール依存症は、アルコールの娯楽使用から、その探索と摂取が強迫的状態に移行する精神疾患である。この行動的移行は、薬物で生じる可塑性が調節していると考えられている。アルコール依存に関与している脳領域である背内側線条体（DMS）は、他の脳領域からグルタミン酸作動性神経入力を受けている。この神経回路では、内側前頭前皮質（mPFC）から DMS への求心性神経が、目的ある行動（goal-directed behavior）の調節で重要であり、アルコール依存と関連している。アルコールで生じる皮質線条体系の可塑性は、薬物探索・摂取行動に関与しているが、シナプス可塑性と嗜癖行動との関連は不明であり、本研究はこの点について検討した。

方法：雄性 Long-Evans 系ラットと *Drd1a-Cre*（D1-Cre）および *Drd2-Cre*（D2-Cre）マウスを使用した。アルコール（20%）は、オペラント自己投与法で 3 週間投与した。投与後、脳切片を調製し、シナプス可塑性はホールセルパッチクランプ法で電気生理的に解析した。シナプス後脱分極刺激は、チャネルロドプシン（C1V1、Chronos、Chrimson）を発現させ光遺伝学的（oPSD）に行った。組織像解析は共焦点レーザー顕微鏡で行った。

結果：シナプス前 NMDA 刺激と oPSD の組合せで、DMS の LTP が誘導された。この LTP は NMDA 阻害剤 APV で阻害され、その結果、内因性カンナビノイド（eCB）依存性 LTD が出現した［通常、eCB-LTD は LTP の阻害下で出現する］。アルコール投与ラット *in vivo* での oPSD による DMS 皮質線条体 LTP の誘導は、アルコール探索行動の持続的な増加を生じた。一方、oPSD による LTD の誘導は探索行動を減少させた。マウス *in vivo* の実験で、mPFC は Chronos で、DMS は Chrimson での oPSD による LTP と LTD の誘導は DMS D1-MSN［ドパミン D1 受容体発現中型有棘細胞］で選択的に生じた。また、ラット探索行動は、DMS D1-MSN に選択的な LTP の誘導で持続的に増加し、mPFC に選択的な LTD の誘導によって低下した。

結論：本研究の結果は、DMS 内での皮質線条体求心性神経での二方向性長期シナプス可塑性の誘導は、アルコール探索行動の持続的な増加、あるいは減少を生じることと、DMS D1-MSN の可塑性がアルコール探索行動を制御していることを示している。皮質線条体シナプス可塑性とアルコール探索行動の間の関連性が示唆される。