研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	17-268	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Chronic alcohol exposure disrupts top-down control over basal ganglia action selection to produce habits.
慢性アルコール曝露は選択行動に対する大脳基底核のトップダウン制御を混乱させて習慣性を生じる

執筆者

Renteria R, Baltz ET, Gremel CM.

掲載誌

Nat Commun. 2018; 9:211. doi: 10.1038/s41467-017-02615-9.

キーワード	PMID:
アルコール、依存、習慣性、慢性間欠的エタノール曝露（CIE）、目的思考（goal-directed）、眼窩前頭皮質、背内側線条体	29335427

要　旨

目的：依存は、背側線条体における、薬物探索行動と摂取行動に関する目的指向（goal-directed）から習慣調節への移行が関与していると考えられている。意思決定の基礎には目的指向過程があり、薬物依存は目的指向-意思決定過程での持続的な障害を生じ、このことが依存の再燃に関与している。依存による意思決定機能の障害は、皮質線条体回路の構造と機能の変化によると考えられているが、目的指向過程の障害が習慣性調節を生じる機序は分かっていない。本研究は、慢性間欠的エタノール曝露・離脱モデル（CIE）を用い、この点について検討した。

方法：C57BL/6J マウスと遺伝子改変マウスを使用した。CIE 処置は、エタノール蒸気曝露（16 時間/日）と離脱（8 時間/日）をくり返し 4 日間行った。CIE 後、脳切片を調製して、ホールセルパッチクランプ法で背内側線条体（DMS）の機能を電気生理的に解析した。眼窩前頭皮質（OFC）の活性化には DREADD（AAV5-hSyn-DIO-hM3Dq-mCherry）を使用した。マウスの行動は、餌を強化子として使用し、レバー押しによる餌獲得の訓練の後、価値低減試験（outcome devaluation test）で目的指向行動を解析した。

結果：CIE は、目的指向調節を支持している OFC の興奮性回路である DMS の興奮活性を低下させ、目的指向調節の混乱を生じ、意思決定過程の持続的な障害を生じた。CIE は、DMS の大脳基底核出力経路であるドパミン D1 受容体発現有棘投射神経［直接経路］への OFC からのドパミン遊離を低下させ、OFC-DMS 神経伝達の直接経路を選択的に抑制した。DREADD による OFC の活性化で、CIE で生じた目的指向調節の混乱は回復し、OFC-DMS 活性の変化が目的指向意思決定過程の障害に関与していることが確認された。

結論：本研究の結果は、アルコール依存における習慣性調節は、行動選択を調節している大脳基底核経路へのトップダウン目的思考過程（OFC-DMS）の連関の障害によって生じていることを示唆している。また、依存状態での OFC 調節の低下は、習慣性行動を亢進することが示唆される。