研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-133	B-210	19-243	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Nucleus accumbens shell small conductance potassium channels underlie adolescent ethanol exposure-induced anxiety.
側坐核殻部小コンダクタンスカリウムチャネルは青年期でのエタノール曝露で誘導される不安の基盤を成している

執筆者

Shan L, Galaj E, Ma YY.

掲載誌

Neuropsychopharmacology. 2019; 44(11):1886-1895. doi: 10.1038/s41386-019-0415-7.

キーワード	PMID:
アルコール、青年期、不安症、線条体、側坐核穀部、中型有棘細胞、SK チャネル、後過分極（afterhyperpolarization）	31096263

要　旨

目的：アルコールの使用は、一般的に、青年期に始まるが、この時期は中枢神経系の構造や機能での適応的な変化が進行していて、気分障害に対して脆弱であり、成人になってからの不安障害などの精神障害を発症する可能性が高まる。しかし、青年期のアルコール曝露の結果として細胞や行動で生じる変化の機序は良く分かっていない。青年期は線条体の発達で重要な段階であり、線条体と不安との連関が示唆されている。アルコール曝露後の線条体での長期の興奮性が報告されているが、線条体で主要な中型有棘細胞（MSN）の内在的興奮性に対する青年期アルコール曝露の影響は明白でない。MSN の興奮性は後過分極（AHP）で影響され、AHP には小コンダクタンスカルシウム活性化カリウム（SK）チャネルで仲介される中間 AHP（mAHP）と、大コンダクタンスカルシウム活性化カリウム（BK）チャネルで仲介される速い AHP（fAHP）がある。本研究は、線条体 3 領域：側坐核穀部（NAcS）、側坐核核部（NAcC）、背側線条体（DLS）の、青年期のアルコール曝露による MSN 内在的興奮性への SK および BK チャネルの関与について検討した。

方法：雄性 Sprague-Dawley 系ラットを使用した。青年期（生後 28-47、Ado）と成体期（生後 70-89、Adu）のラットへの慢性間欠的エタノール曝露（CIE）は、エタノール（4 g/kg、経口投与）を 1 回/日、3 日投与-2 日休止の 4 サイクル（20 日間）で投与して行った。CIE 後、3 週間の離脱期を経て、神経細胞の興奮性は脳切片を調製してホールセルパッチクランプ法で、不安行動は明暗選択箱試験（LDT）とオープンフィールド試験（OFT）で解析した。NAcS への薬物投与は、離脱 2 週目にカニューレを介して行った。細胞の形態的検討は、ビオシチン染色と共焦点レーザー顕微鏡で行った。タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。

結果：CIE 後 3 週間で、Ado-CIE ラットは LDT での不安様行動の増加と NAcS での MSN 興奮性の亢進を示した。さらに、NAcS の SK チャネルで仲介される mAHP の振幅と SK3 タンパク質レベルが減少した。Ado-CIE でのこれらの変化は、NAcS への SK チャネル活性化物質 1-EBIO の投与で回復し、また、CIE 対照ラット NAcS への SK チャネル拮抗薬アパミンの投与で同様の変化が生じた。

結論：本研究の結果は、青年期のエタノール曝露は、SK チャネル機能とタンパク質発現を低下させ、このことで NAcS MSN の内在的興奮性の上昇を生じ、結果として、成体期での不安様行動を亢進することを示している。NAcS の SK チャネルは、青年期での多量アルコール曝露の結果として成人で生じる不安症などの精神疾患の治療標的となる可能性を持っている。