

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	20-218	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Prefrontal regulation of punished ethanol self-administration. 罰負荷エタノール自己投与の前頭前皮質による制御			
執筆者			
Halladay LR, Kocharian A, Piantadosi PT, Authement ME, Lieberman AG, Spitz NA, Coden K, Glover LR, Costa VD, Alvarez VA, Holmes A.			
掲載誌			
Biol Psychiatry. 2020; 87(11):967-978. doi: 10.1016/j.biopsych.2019.10.030.			
キーワード			PMID:
アルコール、強迫性、罰負荷、光遺伝学、 腹内側前頭前皮質、背内側前頭前皮質、扁桃体、側坐核			31937415
要旨			
<p>目的: アルコール使用障害(AUD)の特徴は、強力な有害事象にも関わらず、飲酒が継続することである。アルコールの負の結果に直面しても、なおアルコールを使用することを調節している神経回路はほとんど分かっていない。腹内側前頭前皮質(vmPFC)と背内側前頭前皮質(dmPFC)は、エタノール関連刺激の快な感情と不快な感情を反映する側坐核殻部(NAcS)や扁桃体基底外側核(BLA)に対して上位で制御している。これらの領域は、罰負荷によるエタノール自己投与(EtOH-SA)の調節に関与していることが示唆されているが、vmPFC機能の役割やvmPFCとBLAやNAcSとの接続の役割の詳細は明白ではない。本研究は、罰負荷性EtOH-SAでのこれらの役割について、<i>in vivo</i>と<i>ex vivo</i>での神経記録と光遺伝学手技を使用して検討した。</p> <p>方法: C57BL/6J マウスを使用し、エタノール(10%)の自己投与はオペラント条件付け法で訓練した。罰負荷に足部電気ショックを使用して、罰負荷/EtOH-SAを訓練し、24時間後にエタノールの自己投与を評価した(PPPT)。<i>In vivo</i>神経細胞記録は、vmPFCとdmPFCへ電極を留置して、罰負荷性EtOH-SAの評価と同時に測定した。<i>Ex vivo</i>電気生理手技は、脳切片を調製し、ホールセル電位固定パッチクランプ法で行った。脳組織でのmRNA発現は<i>in situ</i>ハイブリダイゼーション法で測定した。<i>In vivo</i>でのvmPFCの抑制は、光遺伝学手技(ArchT, eArchT3.0)で行った。神経走行の解析は、逆行性神経トレーシング(アレクサ結合コレラ毒素サブユニットB)で行った。</p> <p>結果: 罰負荷は、エタノールレバー押し(ELP)を減少し、レバー押しの中断(AP)[エタノール探索と電気ショック回避の間の葛藤を反映]を増加した。vmPFCとdmPFCの神経細胞は、ELPとAPに対して相動性発火を示したが、vmPFCでのみ、罰負荷でELPからAPへの符号化(coding)[神経細胞の発火頻度を変化させて感覚情報を符号化する]の神経細胞集団の移行が見られた。PPPTでのvmPFCの閉回路(closed-loop)光抑制で、ELPの減少は抑制されたが、APでは変化なかった。また、この抑制効果はdmPFCでは認められなかった。罰負荷は、NAcSのD1受容体発現中型有棘神経細胞へのvmPFC入力の可塑性変化と関連していた。NAcSへのvmPFC投射の光抑制で、罰負荷後の評価で見られたELPの減少は部分的に回復したが、vmPFCからBLAへの投射の抑制では変化なかった。</p> <p>結論: 本研究の結果は、vmPFCはNAcSと相互作用して、罰負荷性EtOH-SA行動を制御していることを示し、vmPFCは罰負荷後のEtOH-SAの制御で重要な働きをしていることを示唆している。</p>			