研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	21-237	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Contribution of GlyR α3 subunits to the sensitivity and effect of ethanol in the nucleus accumbens.
側坐核でのエタノールの感受性と効果への GlyR α3 サブユニットの関与

執筆者

San Martin LS, Armijo-Weingart L, Araya A, Yévenes GE, Harvey RJ, Aguayo LG.

掲載誌

Front Mol Neurosci. 2021; 14:756607. doi: 10.3389/fnmol.2021.756607.

キーワード	PMID:
アルコール使用障害 AUD、グリシン受容体サブユニット、側坐核、報酬系	34744627

要　旨

目的：側坐核（nAc）は中脳辺縁ドパミン系で重要な脳領域であり、目的指向性行動や動機付け、依存関連行動を仲介している。nAc は、腹側被蓋野（VTA）からドパミン作動性入力を、前頭前皮質や海馬、扁桃体から興奮性入力を受けている。nAc の興奮－抑制バランスは nAc 活性に影響を与え、動機付けや依存行動を変える可能性がある。リガンド依存型チャネルのグリシン受容体（GlyR）は、脳幹や脊髄、脊髄上位領域で抑制性神経伝達で重要な働きをしている。また、GlyR は脳報酬回路に発現していて、側坐核ではα1 とα2 が主要なサブユニットであることが報告されている。一方、α3 サブユニットが nAc の中型有棘細胞に存在し、GlyR の持続的活性への関与が示唆されている。しかし、nAc のエタノール感受性におけるβを含めたサブユニット複合体配列の役割は分かっていない。本研究は HEK293 細胞と側坐核分離神経細胞（dAC）でのα3 GlyR サブユニット（α3 GlyR-Su）のホモ複合体とヘテロ複合体のエタノールに対する感受性を検討した。

方法：C57BL/6J マウスとα3 欠損（*Glra3*$^{-/-}$）（KO）マウス、および、GlyR-Su を発現させた HEK293 細胞を使用した。*In vitro* 系は、マウス脳切片から単離・培養した nAc 神経細胞（dAC）と HEK293 細胞を用い、神経活動を電気生理学法で解析した。*In vivo* 系は、マウスへ暗期飲酒法（DID）でエタノールを投与し、エタノール消費を検討した。また、エタノール鎮静作用（20%$^{v}/_{v}$、腹腔内投与）は正向反射消失（LORR）で評価した。タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。

結果：HEK293 細胞で、ホモ α3 GlyR-Su はエタノールに非感受性であったが、ヘテロ α3β GlyR-Su はエタノールに対して高い感受性を示した。さらに KO マウスからの dAC の電気生理学的記録ではグリシン電流密度が増加し、一方、GlyR のエタノール（10-100 mM）とピクロトキシン（20 μM）による影響は少なかった。KO マウスの鎮静と飲酒行動に対するエタノールの効果で、LORR での変化はなかったが、DID 投与法飲酒で、KO マウスはエタノール消費量が増加し、この増加はエタノール曝露当初から見られた。

結論：本研究の結果は、ホモα3 GlyR ではなく、ヘテロα3β GlyR の活性はエタノールで亢進することを示している。*Glra3*$^{-/-}$ マウス側坐核神経細胞で、GlyR と $GABA_AR$ 仲介性電流密度の増加は、α3 欠損を補う代償的変化が生じていることを示唆している。 *Glra3*$^{-/-}$ マウスのエタノール摂取の増加は、βサブユニットの低下や受容体配列での他サブユニットの代償的変化に関連していると推測される。