

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	21-244	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Somatostatin neurons control an alcohol binge drinking prelimbic microcircuit in mice. マウスでソマトスタチン神経細胞はアルコール多量飲酒に関与する前辺縁皮質微小回路を調節している			
執筆者			
Dao NC, Brockway DF, Suresh Nair M, Sicher AR, Crowley NA.			
掲載誌			
Neuropsychopharmacology. 2021; 46(11):1906-1917. doi: 10.1038/s41386-021-01050-1.			
キーワード			PMID:
アルコール使用障害 AUD、前辺縁皮質、ソマトスタチン神経細胞 錐体細胞、微小回路			34112959
要旨			
<p>目的: アルコール使用障害(AUD)は、アルコール消費行動とその影響を特徴とする慢性再発性疾患である。ソマトスタチン神経細胞(SSTN)は、うつや不安のような一連の神経精神疾患に関与していることが報告されている。前辺縁皮質(PL) SSTN の選択的抑制でマウスの不安様およびうつ様行動が低下する。PL は大脳辺縁系に投射を行い、嗜癖や物質使用で重要な脳領域である。気分障害調節への SSTN の関与が示唆されているが、しかし、AUD などの物質使用障害での役割は十分に理解されていない。本研究はこの点について検討した。</p> <p>方法: C57BL/6J マウスを使用し、アルコール多量飲酒(ABD)は暗期飲酒法(Drinking in the Dark)で行った。マウスから脳切片を調製し、PL の神経活動はホールセルパッチクランプ法で解析し、SSTN と錐体細胞および非 SST GABA 作動性神経細胞との局所連関性は、光遺伝学的刺激を使用して評価した。PL SSTN の刺激は化学遺伝学手技 DREADD (活性化:hM3Dq、不活性化:KORD、hM4Di)で行った。PL 組織は免疫組織化学法で解析した。</p> <p>結果: ABD の反復で、PL の SSTN の活性低下(活動電位発火能力と興奮/抑制-伝達動態の低下)が生じた。マウスの PL SSTN の hM3Dq 誘導性興奮あるいは KORD 誘導性抑制の両方で、ABD が減少した。ABD は、SSTN からの GABA 遊離の増加と周辺 GABA 作動性神経細胞に対するシナプス強度の亢進[錐体細胞間接的抑制の低下]、および、錐体細胞に対する(PL SSTN 活性低下による)直接的自発抑制性伝達の低下によって、錐体細胞を脱抑制し、さらに、錐体細胞は脱抑制によって内在的興奮性の上昇(過興奮)を示した。hM4Di による PL 錐体細胞の直接的抑制で、アルコール多量飲酒を減少するのに十分な効果を生じた。</p> <p>結論: 本研究の結果は、錐体細胞の抑制性動態を調節する、PL の SSTN 仲介性微小回路(錐体細胞への直接的抑制と周辺 GABA 作動性神経細胞を介した間接的抑制)を明らかにした。錐体細胞は、報酬-探索行動や情動反応を推進する皮質下標的への主要な投射出力源であり、PL はアルコール消費を調節する重要な活動中心として機能していて、PL 微小回路内の興奮/抑制-動態の混乱は、多量アルコール飲酒と、それに続く依存や使用障害への感受性を亢進することが示唆される。</p>			