研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-142	B-210	21-251	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Binge alcohol drinking alters synaptic processing of executive and emotional information in core nucleus accumbens medium spiny neurons.
多量アルコール飲酒は側坐核核部中型有棘神経細胞の実行情報と情動情報のシナプス処理を変化させる

執筆者

Kolpakova J, van der Vinne V, Giménez-Gómez P, Le T, You IJ, Zhao-Shea R, Velazquez-Marrero C, Tapper AR, Martin GE.

掲載誌

Front Cell Neurosci. 2021; 15:742207. doi: 10.3389/fncel.2021.742207.

キーワード	PMID:
アルコール、側坐核、前頭前皮質、扁桃体基底外側核、シナプス統合 光遺伝学	34867199

要　旨

目的：前脳領域の側坐核（NAc）は、アルコールなどの乱用薬物の正の強化特性を仲介している。NAc は前頭前皮質（PFCx）や扁桃体基底外側核（BLA）などの前脳や大脳辺縁系からグルタミン酸作動性投射を受けている。薬物依存は NAc での実行情報（大脳皮質）と情動情報（扁桃体）処理の不均衡の結果として発達すると仮説されているが、これまでの方法では、NAc 中型有棘神経細胞（MSN）へ収束する異なった経路からのシナプス応答を個別に誘起することが難しく、仮説は検証されていない。本研究は、同じ脳切片で PFCx と BLA 経路からの個別の刺激が可能な 2 波長光遺伝学手技を使用して、NAc MSN が PFCx と BLA 入力をどのように統合しているのか、そして、この統合がアルコール曝露で影響されるのか、検討を行った。

方法：C57BL/6J マウスを使用し、AAV ベクターを使用して、hChR2（刺激：青色光）を PFCx と NAc へ、また、ChrimsonR（刺激：赤色光）を BLA と NAc へ発現させ、光遺伝学的に刺激して解析した。マウスへのエタノール（20%）投与は暗期飲酒法（DID）で 5 日間/週、2 週間行った。その後、マウスから脳切片を調製して神経活性はホールセルパッチクランプ法で電気生理学的に解析した。マウスの飲酒行動は、DID でアルコール供給飲み口をなめる回数を測定して評価した。

結果：NAc MSN への PFCx と BLA の入力の相互作用について、PFCx 刺激→BLA 刺激あるいは BLA 刺激→PFCx 刺激でのそれぞれの活性化を解析した結果、PFCx と BLA は同じ MSN に入力し、刺激間隔の厳密な時間依存性様式で、シナプス前で相互に抑制することが示された。また、BLA→PFCx 抑制は、PFCx→BLA 抑制より弱かった。アルコール未処置マウスで、PFCx 求心路による BLA 入力の一時的な制御は、BLA による PFCx の場合よりも強く、MSN は PFCx からの高次の実行過程情報を優先していることが示された。多量アルコール摂取は、PFCx 入力の BLA による抑制を強めて、この相互抑制を変化させ、PFCxとBLA 入力の相対的寄与に影響を与えた。さらに、マウス BLA の光遺伝学刺激（*in vivo*）で、アルコール飲酒の上昇が阻止された。

結論：本研究の結果は、PFCx と BLA は同じ MSN に対してシナプスを形成し、相互に抑制的調節をしていることを示している。また、NAc MSN は同じ NAc 核部 MSN に対する PFCx と BLA の異なったシナプス入力を統合する機能を果たしており、実行情報と情動情報の統合で重要であることが示唆される。この統合は多量アルコール摂取で調節不全が生じ、アルコール曝露が BLA 求心路による PFCx 入力の調節を強めることが示唆される。