研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	21-267	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Sex-specific plasticity in CRF regulation of inhibitory control in central amygdala CRF1 neurons after chronic voluntary alcohol drinking.
慢性自発的アルコール飲酒後の扁桃体中心核 CRF1 神経細胞の抑制制御における CRF 調節の性特異的可塑性

執筆者

Agoglia AE, Zhu M, Quadir SG, Bluitt MN, Douglass E, Hanback T, Tella J, Ying R, Hodge CW, Herman MA.

掲載誌

Addict Biol. 2022; 27(1):e13067. doi: 10.1111/adb.13067.

キーワード	PMID:
アルコール使用障害 AUD、CRF、性差、CP-154,526、アストレシン 2B	34075665

要　旨

目的：アルコール使用障害（AUD）は消耗性の精神疾患で、現時点で効果的な治療処置はほとんどない。これまでに、脳機能に関するアルコール（Alc）効果の重要な標的として、扁桃体の副腎皮質刺激ホルモン放出因子（CRF）系が示されている。前臨床研究では、Alc 消費を調節する CRF1 拮抗薬の効力が示されているが、しかし、臨床試験でこれら化合物の AUD に対する効力は示されなかった。CRF1 の前臨床研究から患者への橋渡しには、複雑な扁桃体 CRF 情報伝達の十分な理解が必要とされる。扁桃体中心核（CeA）の CRF1 含有神経細胞はエタノールに高い感受性を示すが、この神経細胞の CRF 情報伝達に対する Alc 飲酒の効果は不明である。本研究は、この点について検討を加えた。

方法：CRF1 に GFP を発現させた（CRF1:GFP）雄性ならびに雌性マウスを使用し、自発的 Alc 摂取は隔日の間欠的 Alc（20%）2 ボトル選択法（IA2BC）で 28 日間（Alc 摂取 14 日間）行い確立した。その後、脳を採取し、神経活動を電気生理学的に解析した。また、Alc 処置後のマウスの行動変化は、オープンフィールド自発運動試験で評価した。

結果：IA2BC で、雌性 CRF1:GFP マウスは、雄性マウスより多くの Alc を摂取した。Alc 摂取で、両性の CeA CRF1+神経細胞の $GABA_A$受容体仲介性自発性抑制性シナプス後電流（sIPSC）での変化はなかった。一方、慢性 Alc 摂取で CeA CRF1+神経細胞の神経適応が生じ、*in vitro* での Alc（44 mM）、CRF（200 nM）、CRF1 拮抗薬（R121919、1 μM）の急性効果に対する $GABA_A$受容体仲介性 sIPSC の感受性が増加した［GABA 遊離の増加を示唆する］。これらの適応は雌性マウスより雄性マウスで顕著であった。マウスへの CRF1 拮抗薬 CP-154,526（10 mg/kg）の投与で、両性のマウスの自発的 Alc 摂取が低下し、Alc 摂取で見られた性差（雌性マウス＞雄性マウス）が消失した。CP-154,526 による自発運動や不安様行動での変化はなかった。

結論：本研究は、これまでで初めて、CeA CRF/CRF1 情報伝達系の Alc による機能的可塑性について検討したものである。Alc 摂取で適応が生じ、CRF1+神経細胞への GABA 遊離が増加する。しかし、これらの効果は、雄性マウスでは CRF1 依存性であるが、雌性マウスでは異なり、雄性マウスでは雌性マウスで見られなかった急性 Alc 効果の可塑性が伴っている。雌性マウス CRF1 系での Alc による適応の欠如は、雌性マウスで見られた Alc 摂取の増加に関連していることが示唆され、AUD 女性患者での CRF1 拮抗薬の無効力に関連していると考えられる。