研究・調査報告書

| 分類番号 | | 報告書番号 | 担当 |
|---|---|---|---|
| B-141 | B-210 | 21-269 | 元高崎健康福祉大学　八田愼一 |

**題名（原題／訳）**

Chronic alcohol drinking persistently suppresses thalamostriatal excitation of cholinergic neurons to impair cognitive flexibility.
慢性アルコール摂取は視床線条体のコリン作動性神経細胞の興奮を抑制し認知柔軟性を障害する

**執筆者**

Ma T, Huang Z, Xie X, Cheng Y, Zhuang X, Childs MJ, Gangal H, Wang X, Smith LN, Smith RJ, Zhou Y, Wang J.

**掲載誌**

J Clin Invest. 2022; 132(4):e154969. doi: 10.1172/JCI154969.

| キーワード | PMID: |
|---|---|
| アルコール使用障害 AUD、認知柔軟性、背内側線条体、介在ニューロン | 34941575 |

**要　旨**

**目的**：アルコール使用障害（AUD）は、有害な結果が生じるにも関わらず、飲酒を止めることができないことを特徴とする慢性的な脳障害である。この飲酒停止の不能には意思決定での柔軟性の障害が関連し、そのことで強迫的なアルコール使用が生じる。認知柔軟性には背内側線条体（DMS）のコリン作動性介在ニューロン（CIN）の関与が示唆されている。線条体の主要な投射神経はドパミン D1 受容体あるいは D2 受容体を発現している中型有棘神経細胞（MSN）（それぞれ、D1-MSN と D2-MSN）であり、運動調節や目標指向行動で異なった役割を果たしている。また、CIN で特徴的な burst-pause 発火が MSN 活性を調節していて、この発火は視床からの興奮性入力が引き金となる［pause 発火には D2-MSN の活性化が関与する］。しかし、慢性アルコール摂取が CIN を介して認知柔軟性を変化させる機序の詳細は不明であり、本研究はこの点について検討した。

**方法**：VGluT2-Cre Ai32 ChAT-eGFP あるいは ChAT-Cre Ai32 D1-tdT 発現マウスを作成して使用した。行動柔軟性の検討には ChAT-Cre 発現 Long-Evans ラットを使用し、行為－結果随伴性を再学習するオペラント条件付け逆転学習で評価した。マウスとラットへのアルコール投与は、20%アルコール間欠的 2 ボトル選択法で 8 週間行った。視床線条体情報伝達の選択的活性化は、光遺伝学手技（視床入力部位への ChR2 の発現）で行った。線条体の神経活動は、調製した脳切片で電気生理学的に解析した。

**結果**：慢性アルコール摂取と離脱は、ラットの逆転学習を障害し、また、CIN への視床興奮性入力の持続する（21 日間）減少を生じ、DMS の CIN 停止応答（pause response）を低下させた。CIN は D1-MSN のグルタミン酸作動性（GLU）伝達を抑制し、一方、D2-MSN の GLU 伝達を促進して行動柔軟性に関与していることが知られている。慢性アルコール摂取は CIN 仲介性 D1-MSN による抑制と D2-MSN による促進を障害した。*In vivo* 光遺伝学手技による DMS CIN における視床線条体伝達の LTP の誘導（活性化）は、アルコールによる逆転学習障害を改善した。

**結論**：本研究の結果から、慢性アルコール摂取は視床による DMS CIN の活性化（CIN 仲介性の D1-MSN GLU 伝達抑制と D2-MSN GLU 伝達促進）を障害し、それらによる MSN GLU 伝達の調節を減弱させ、そのことがアルコールによる認知柔軟性の障害に関与していると考えられる。アルコール消費は異なる MSN 回路での CIN の固有の変化を生じ、この知見は、アルコール使用障害での柔軟性のない飲酒の新たな神経的機序を提示するものである。