

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	21-273	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Alcohol dependence and withdrawal increase sensitivity of central amygdalar GABAergic synapses to the glucocorticoid receptor antagonist mifepristone in male rats. 雄性ラットでアルコール依存と離脱はグルココルチコイド受容体拮抗薬ミフェプリストンに対する扁桃体中心核 GABA 作動性シナプスの感受性を高める			
執筆者			
Khom S, Rodriguez L, Gandhi P, Kirson D, Bajo M, Oleata CS, Vendruscolo LF, Mason BJ, Roberto M.			
掲載誌			
Neurobiol Dis. 2022; 164:105610. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105610.			
キーワード			PMID:
アルコール使用障害 AUD、グルココルチコイド受容体、ミフェプリストン			34995754
要旨			
<p>目的:アルコール使用障害(AUD)の病理は、ストレス系の過活動が関与する複雑で多面的である。視床下部-下垂体-副腎系の活性化はストレスとアルコールに対する応答を仲介する重要な機序であり、グルココルチコイド受容体(GR)を介したグルココルチコイド情報の異常は、AUD で重要な働きをしている。依存ラットの急性アルコールからの離脱と長期の禁酒で、扁桃体中心核(CeA)のGR情報の増加とGR仲介性転写活性の変化が生じる。また、GR拮抗薬ミフェプリストンのCeA内投与は、依存ラットでの急性アルコール離脱と長期禁酒期のアルコール消費を低下させる。しかし、GRによるCeAシナプス活性調節の機序は良く分かっていない。本研究は、ミフェプリストンと選択的GR拮抗薬CORT118335を使用して、ラットのGABA伝達に対するGRの役割を検討した。</p> <p>方法:雄性Sprague-Dawleyラットを使用し、アルコール依存モデルは慢性間欠的アルコール蒸気曝露(14時間/日、5-7週間)で作成し、2週間の離脱後、脳切片を調製して解析を行った。CeAの神経活動は<i>ex vivo</i>脳切片ホールセルパッチクランプ法で電気生理学的に評価した。</p> <p>結果:ミフェプリストン(10 μM)は、シナプス後関連指標(微小性抑制性シナプス後電流振幅、電位的挙動)に影響することなく、CeAの自発性抑制性シナプス後電流(sIPSC)の頻度を低下させ、このことは、ミフェプリストンによるシナプス前GABA遊離の減少を示唆している。また、ミフェプリストンでsIPSC振幅は変化せず、シナプス後GABA_A受容体機能には影響しないことが示された。CORT118335は非アルコール負荷ラットのGABA伝達に影響しなかったが、依存ラットではsIPSC頻度を低下させた。同様に、ミフェプリストンは誘発性抑制性シナプス後電位(eIPSP)振幅を、アルコール非投与対照ラットではなく、アルコール依存-離脱ラットでのみ低下させ、ミフェプリストンはアルコール曝露でのみ誘発性GABA伝達を低下することが示された。</p> <p>結論:本研究果は、CeA GABA 作動性シナプスのGRによる調節について提示した。GR拮抗薬のミフェプリストンはアルコールで増加したCeAのGABA遊離を低下させ、CeAシナプス活性に対するアルコールの急性効果を遮断した。これらは、アルコール消費を減少するミフェプリストンの効力の機序を示し、GRを標的としたAUDの治療の新たな薬理的手段を支持するものである。</p>			