研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-210		21-276	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Modulation of dopamine release by ethanol is mediated by atypical $GABA_A$ receptors on cholinergic interneurons in the nucleus accumbens.
側坐核のエタノールによるドパミン遊離の制御はコリン作動性介在ニューロンの $GABA_A$ 受容体で仲介されている

執筆者

Yorgason JT, Wadsworth HA, Anderson EJ, Williams BM, Brundage JN, Hedges DM, Stockard AL, Jones ST, Arthur SB, Hansen DM, Schilaty ND, Jang EY, Lee AM, Wallner M, Steffensen SC.

掲載誌

Addict Biol. 2022; 27(1):e13108. doi: 10.1111/adb.13108.

キーワード	PMID:
アルコール、側坐核、ドパミン、コリン作動性介在ニューロン、GABA	34713509

要　旨

目的：側坐核（NAc）でのドパミン遊離はエタノールの報酬作用や強化作用に関与している。中程度－高濃度のエタノールは腹側被蓋野（VTA）から NAc へ投射している中脳辺縁系ドパミン（DA）系での DA 神経伝達を亢進することが示されている。しかし、ボルタンメトリー実験では、中程度－高濃度のエタノールは NAc 終端での誘発性 DA 遊離（eDA-r）を減少することが報告されており、エタノールによる DA 遊離の抑制は十分に理解されていない。側坐核での DA 遊離の調節には、GABA 受容体やグリシン受容体（GLYR）、コリン作動性介在ニューロン（CIN）が関与していることが推測されており、本研究は、NAc eDA-r のエタノールによる抑制における、これらの関与について検討した。

方法：実験には次のマウスを使用した：CD-1、C57BL/6J、$GABA_A$ δ-サブユニット欠損（δ-/-）、GAD67-GFP 発現［GABA 作動性ニューロンの同定］、ChrR2-GFP 発現［光遺伝学手技による刺激］、ChAT-ChR2-eYFP 発現［CIN の可視化］。NAc の神経活動は、マウスから調製した脳切片で *ex vivo* 電気生理学法で解析した。ドパミン遊離はマウス（*in vivo*）あるいは脳切片（*ex vivo*）NAc へカーボンファイバー電極を留置し、サイクリックボルタンメトリー法［反応物の酸化還元電位を基に、電流－電位曲線から反応物を定量する方法］で測定した。

結果：脳切片（5-80 mM）あるいはマウス（1-4 g/kg）へのエタノール処置で NAc eDA-r が減少した。GABA と GLY は 1-10 mM で、また、定型 $GABA_A$ 受容体（$GABA_AR$）作動薬は高濃度で eDA-r を減少し、定型 $GABA_AR$ 拮抗薬の eDA-r のエタノールによる抑制に対する効果はわずかなであった。一方、エタノールによる DA 遊離の抑制はα4β3δ $GABA_AR$ 拮抗薬 Ro15-451、GLYR 拮抗薬ストリキニーネ、GABA ρ1 拮抗薬 TPMPA で遮断され、δ-/- マウスで低下した。$GABA_AR$ サブユニット ρ1 の CIN での発現が観察された。CIN の発火率はエタノールで亢進し、これは TPMPA 処置で阻止された。

結論：エタノールは VTA から CIN への GABA 作動性入力を阻害して CIN の発火率を亢進し、これは TPMPA で遮断された。これらの結果は、NAc での DA 遊離のエタノールによる阻害は、GLYR と CIN のδおよびρサブユニット含有非定型 $GABA_AR$ で調節されていることを示唆している。