

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-142	B-210	22-232	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
The role of anterior insular cortex inputs to dorsolateral striatum in binge alcohol drinking. 多量アルコール摂取における背外側線条体への前部島皮質入力の影響			
執筆者			
Haggerty DL, Munoz B, Pennington T, Viana Di Prisco G, Grecco GG, Atwood BK.			
掲載誌			
eLife. 2022; 11:e77411. doi: 10.7554/eLife.77411.			
キーワード			PMID:
アルコール使用障害 AUD、背外側線条体、前部島皮質、シナプス可塑性			36098397
要旨			
<p>目的: アルコール使用障害(AUD)の発生には、しばしば多量アルコール消費が関わっている。しかし、多量飲酒の基礎にある、アルコール(Alc)が神経回路を変化させる機序は良く分かっていない。多量飲酒は多くの脳領域にまたがってグルタミン酸受容体機能を変化させる。島皮質が、Alc誘発刺激への応答を符号化し、Alcの消費で役割を果たしていることが示唆され、さらに、前部島皮質(AIS)から背外側線条体(DLS)への入力がAlc関連行動に関与することが示されている。本研究は、DLSへのAIC入力における、グルタミン酸作動性伝達とシナプス可塑性への多量Alc摂取の影響について、詳細に検討を加えた。</p> <p>方法: C57BL/6J マウスを使用した。エタノール(20%)の投与は、2ボトル選択暗期飲酒法(DID)で5回/週、3週間(1-3週目)行い、その後、DLS脳切片を調製し、光遺伝学手技(ChR2(H134R))とホールセルパッチクランプ法で神経活動を解析した。アルコール摂取の変化は、さらに3週間(4-6週目)のDIDを行って評価した。<i>In vivo</i>での解析は光遺伝学プローブをAICに留置して行った。Alcと飲料水の摂取量は、リコモータで測定した。DID活動期のAlc摂取行動微細構造特性は、飲み口をなめる回数、なめる長さ、飲酒開始行動、飲酒潜時、飲酒行動間の時間から評価した。行動微細構造変化と実験処置(投与溶液、投与方法)との関係は、順伝播型ニューラルネットワーク(FANW)を用いて解析した。Alcの誘発性(valence)は即時型場所嗜好性(real-time place preference)試験で、不安関連行動は明暗箱で解析した。</p> <p>結果: 雌性マウスではなく、雄性マウスで多量Alc消費がDLS内へのAIS入力に対して、グルタミン作動性シナプスの選択的な適応を生じることを見出した。多量Alc摂取は、AIC→DLSシナプスで、選択的にシナプス後AMPAおよびNMDA受容体を亢進し、局所抑制性ネットワークを介してDLS中型有棘神経細胞活性の減少を生じていることが示唆された。<i>In vivo</i>光遺伝学手技によるDID中の変化の検討で、多量Alc負荷雄性マウスのAIC→DLSへの光励起刺激で、Alc摂取が減少し、Alc摂取行動微細構造特性が変化した。DLSへのAIC入力はAlc関連行動を強力に管理しており、FANW解析(予測モデル)でAlc関連回路の変化と飲酒行動との関連性が示された。AIC→DLS入力は、マウスのオペラント行動、誘発性行動、不安関連行動を変化しなかった。</p> <p>結論: 本研究の結果は、Alcが仲介するAIC入力での変化(AIC→DLS皮質線条体回路のシナプス可塑性の変化)は、多量Alc摂取を維持する行動連鎖を管理していることを示している。本研究の結果は、神経回路を基礎とするAUD進展の生物学的指標として役立つものである。</p>			