

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	22-233	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Lateral habenula-projecting central amygdala circuits expressing GABA and NPY Y1 receptor modulate binge-like ethanol intake in mice. 外側手綱核へ投射している、GABA と NPY Y1 受容体を発現している扁桃体中心核回路はマウスの多量エタノール摂取を調節する		
執筆者		
Companion MA, Gonzalez DA, Robinson SL, Herman MA, Thiele TE.		
掲載誌		
Addict Neurosci. 2022; 3:100019. doi: 10.1016/j.addicn.2022.100019.		
キーワード		PMID:
多量エタノール、NPY Y1 受容体、GABA、扁桃体中心核、外側手綱核		36059430
要旨		
<p>目的: 扁桃体中心核 (CeA) は情動行動の統合に関与する重要な脳領域であり、扁桃体複合体の主要な出力領域である。CeA は GABA 作動性介在神経細胞と、神経ペプチド Y (NPY) などの一連のペプチドを共発現している投射神経細胞から構成されている。CeA の NPY Y1 受容体 (Y1R) を介した GABA と NPY 情報伝達は、ラットの多量エタノール摂取を調節し、また、これらの系はエタノール消費で神経可塑性の変化が生じることが示されている。一方、外側手綱核 (LHb) は回避行動や抗報酬行動の調節で重要であり、エタノールに対する神経生物学的応答を調節している。LHb へ投射している CeA GABA 作動性神経細胞が、慢性疼痛やこれに関連したうつ様行動を調節することが示されている。これらのことから、本研究は、CeA から出て外側手綱核 (LHb) へ分布する、Y1R 発現 (+) GABA 作動性回路の多量エタノール摂取調節における役割を検討した。</p> <p>方法: 雄性および雌性 C57BL/6J マウスを用いた。マウスへのエタノール (20%) 投与は暗期飲酒法 (DID) (4 日間/週/サイクル) で行い、アルコール摂取は 1-2 サイクルで評価し、その後、3-4 サイクルでショ糖摂取を測定した。CeA 神経活動の抑制は、CeA へ投与した DREADD (hM4d(Gi)-mcherry) を用いて化学遺伝学手法で行った。CeA の神経活動は、DID 処置後、マウスから脳切片を調製して、電気生理学法で自発性抑制性シナプス後電流 (sIPSC) を測定して解析した。CeA 回路の可視化は CeA へ投与した hChR2-eYFP で行った。</p> <p>結果: LHb での CeA 末端 hChR2-eYFP 発現から、GABA 作動性 CeA→LHb 回路と Y1R+ CeA 回路が確認された。化学遺伝学手法による、GABA 作動性、あるいは Y1R+ CeA→LHb 回路の抑制で、マウスの多量エタノール摂取は減少したが、一方、ショ糖溶液の消費は変わらなかった。NYP は慢性エタノール曝露の効果に拮抗し、アルコールによる CeA 抑制性伝達の亢進を回復することが報告されている。マウスの 1 サイクル DID 投与では、CeA 切片での Y1R+ CeA→LHb 回路の抑制性伝達 (sIPSC) や抑制性伝達に対するエタノール (44 mM)、NPY (500 nM) の効果に変化はなく、1 サイクル DID では可塑性の変化に十分ではないことが推測された。</p> <p>結論: 本研究は、GABA 作動性神経細胞と Y1R が関与している CeA→LHb 回路が多量エタノール摂取の調節に関与していることを初めて示した。本研究の結果は、LHb へ投射している CeA 神経細胞の GABA 作動性活動の抑制が AUD の進展を阻止する新たな方策となることを示唆し、NPY Y1 受容体は有望な治療標的になると考えられる。</p>		