

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	22-246	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>			
Neural serotonergic circuits for controlling long-term voluntary alcohol consumption in mice. マウスで神経細胞セロトニン作動性回路は長期自発的アルコール消費を調節している			
<b>執筆者</b>			
Belmer A, Depoortere R, Beecher K, Newman-Tancredi A, Bartlett SE.			
<b>掲載誌</b>			
Mol Psychiatry. 2022; 27(11):4599-4610. doi: 10.1038/s41380-022-01789-z.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
アルコール使用障害 AUD、5-HT 神経細胞回路、5-HT <sub>1A</sub> 自己受容体			36195637
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> アルコール使用障害(AUD)は慢性的に再燃を繰り返す疾患で、しばしば不安を併存する。先に我々は、暗期飲酒法(Drinking-in-the-Dark)モデルマウスで、セロトニン 1A 受容体(5-HT<sub>1A</sub>R)刺激がエタノール(EtOH)多量摂取行動と離脱誘導性不安を低下させることを示した。5-HT<sub>1A</sub>R は自己受容体(5-HT<sub>1A</sub>-AR)として縫線核神経細胞、あるいはヘテロ受容体(5-HT<sub>1A</sub>-HR)として標的神経細胞に局在している。しかし、アルコール飲酒行動における5-HT<sub>1A</sub>-ARと5-HT<sub>1A</sub>-HRの特異的な関与は良く分かっていない。本研究は、EtOH 摂取の低下に対する両受容体の関与について、薬理学的手技と化学遺伝学手技を用いて検討した。</p> <p><b>方法:</b> C57BL/6J マウスを使用し、多量アルコール摂取は1ボトル暗期飲酒法(DID)で20% EtOHを2時間/日、6週間(短期EtOH摂取、STE)あるいは12週間(長期EtOH摂取、LTE)投与した。それぞれの受容体に対して使用した作動薬は、5-HT<sub>1A</sub>R:NLX-112、5-HT<sub>1A</sub>-AR:F13714、5-HT<sub>1A</sub>-HR:NLX-101である。縫線核活性のDREADD化学遺伝学手技(CG)による操作のため、hM3Dq[刺激]、hM4Di[抑制]を背側縫線核(DRN)と内側縫線核(MRN)へ投与した。組織は免疫組織化学法で解析した。マウスの運動変化は自発運動活性で評価した。</p> <p><b>結果:</b> NLX-112あるいはF13714の投与で、STEとLTEは低下し、LTEでその効果が高かった。一方、NLX-101ではEtOH摂取の変化はなかった。DRNへのF13714脳室内投与で、STEが低下したが、LTEには効果なかった。MRNへのF13714投与はSTEに効果はなかったが、LTEを低下させた。これらの結果は、DRNからMRNへの切替えが生じていることと、5-HT<sub>1A</sub>-ARはSTEおよびLTEで異なった関与をしていることを示している。CGによるDRNの刺激で、STEが増加し、DRNの抑制でSTEは低下した。一方、DRNのCGによる調節でLTEでの変化は認められなかった。MRNのCGによる調節でSTEでの変化はなかった。しかし、MRNの抑制でLTEが低下した。これらの結果は、STEではDRNの5-HT神経細胞活性が役割を果たしていることと、LTEでMRNへの切替えが生じていることを示している。MRNからの5-HT上行性神経支配は歯状回(DG)、海馬CA3領域、外側中隔(LS)へ投射している。DGやCA3、LSの5-HT神経結節状構造(VC)を解析した結果、LTEはDGのVCを増加したがCA3やLSでの変化はなかった。この結果は、LTEはMRNを起始とし海馬のDGへ投射している5-HT作動性微小回路(5-HT<sup>MRN→DG</sup>)の形態を変化させ、LTEの維持に寄与していることを示唆している。MRNのCGによる5-HT<sup>MRN→DG</sup>神経細胞の刺激でEtOH摂取は増加し、CGによる抑制でEtOH摂取は低下した。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、EtOH消費に関与している5-HT神経細胞回路は、STEでのDRN依存性調節から、LTE後のMRN依存性調節に切り替えられことを示し、5-HT<sup>MRN→DG</sup>微小回路がLTEで影響されLTEを調節していること、また、EtOH多量摂取行動は5-HT<sub>1A</sub>-ARと5-HT神経細胞機能に依存していることを示している。縫線核5-HT<sub>1A</sub>-ARを標的とする作動薬はAUDに対する新たな薬物療法戦略となることが示唆される。</p>			