

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-142	B-210	22-250	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
<p>NLRP3 deficiency decreases alcohol intake controlling anxiety-like behavior via modification of glutamatergic transmission in corticostriatal circuits.</p> <p>NLRP3 欠乏は皮質線条体回路のグルタミン酸作動性伝達の調節を介して不安様行動を制御してアルコール摂取を低下させる</p>			
執筆者			
Li Z, Vidjro OE, Guo G, Du Y, Zhou Y, Xie Q, Li J, Gao K, Zhou L, Ma T.			
掲載誌			
J Neuroinflammation. 2022; 19(1):308. doi: 10.1186/s12974-022-02666-w.			
キーワード			PMID:
アルコール、NLRP3 インフラマソーム、シナプス可塑性、線条体、グルタミン酸			36539796
要旨			
<p>目的: アルコール使用障害(AUD)は慢性多量アルコール(Alc)消費の反復に起因し、その後、離脱で不安などの負の効果が生じる。慢性 Alc 消費後に神経免疫関連遺伝子発現が変化することが報告されており、Alc による神経免疫応答の調節には NLRP3 インフラマソーム(NLRP3-Ifms)が仲介する応答の活性化が関連している。しかし、NLRP3-Ifms の抑制が Alc 摂取や不安行動に影響を与えるかどうか、不明である。Alc による探索行動には内側前頭前皮質(mPFC)と線条体が関与し、この回路の光遺伝学誘導性 LTP は Alc 摂取を増加し、光遺伝学誘導性 LTD は Alc 摂取を減少する。本研究は、Alc 摂取と不安様行動の調節における NLRP3-Ifms の役割について皮質線条体回路(CSC)に焦点を当てて検討した。</p> <p>方法: C57BL/6 マウスと NLRP3 欠損(NLRP3-KO)マウスを使用した。マウスの多量 Alc 摂取は 20%エタノール暗期飲酒法(DID)で 3 週間行った(1 行程/週の 1-3 日目は 2 時間摂取、4 日目は 4 時間摂取、3 日間の離脱)。一部の実験では DID 後、マウスへ 5 g/kg Alc を 3 日間、強制経口投与した(DID+Gv)。マウスの行動は、オープンフィールド試験と高架十字迷路試験で評価した。自発的 Alc 摂取は 2 ボトル選択法(2、4、24 時間)で評価した。NLRP3-Ifms と炎症性因子(IL-1β、TNF-α)のレベルはウエスタンブロット法と ELISA 法で測定した。マウスの行動に関する CSC 機能の調節には <i>in vivo</i> 光遺伝学手技による LTP (oLTP)と LTD (oLTD)を使用し、CSC のグルタミン酸作動性伝達(GluT)は電気生理学法で解析した。神経細胞の障害はニッスル染色で評価した。NLRP3-Ifms の拮抗には MCC950 を使用した。</p> <p>結果: NLRP3-KO マウスで多量 Alc 摂取が減少した。Alc 離脱期で、NLRP3 欠損は不安様行動と、mPFC ならびに線条体の神経細胞障害を抑制した。さらに、NLRP3-KO マウスでは線条体神経細胞への GluT の低下が認められた。CSC の <i>in vivo</i> oLTP の誘導は、GluT と不安様行動に対する NLRP3 欠損の効果を逆転した。また、oLTD は不安様行動を低下させ、GluT を減少させた。Alc 摂取で、mPFC と線条体の IL-1β発現が増加した。NLRP3 欠損あるいは MCC950 による NLRP3-Ifms の阻害で不安様行動は抑制されたが、しかし、DID+Gv 処置で生じたエタノール自己的摂取の持続的亢進は、離脱の 2 日目と 4 日目では阻止されなかった。</p> <p>結論: 本研究の結果は、NLRP3 欠損は不安様行動を示しているマウスの過剰 Alc 摂取を低下させ、また、oLTP と oLTD での結果は、CSC での GluT の NLRP3 仲介性調節を示し、そのことで離脱関連不安様行動に影響を与えていることを示している。NLRP3 情報伝達は AUD の重要な調節因子であり、Alc 離脱徴候の治療標的となることが示唆される。</p>			