

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-142	B-210	22-251	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Binge alcohol drinking alters the differential control of cholinergic interneurons over nucleus accumbens D1 and D2 medium spiny neurons. 多量アルコール摂取は側坐核 D1 および D2 中型有棘神経細胞に対するコリン作動性介在神経細胞の異なる制御を変化させる			
執筆者			
Kolpakova J, van der Vinne V, Gimenez-Gomez P, Le T, Martin GE.			
掲載誌			
Front Cell Neurosci. 2022; 16:1010121. doi: 10.3389/fncel.2022.1010121.			
キーワード			PMID:
アルコール、側坐核、コリン作動性介在神経細胞、ドパミン、中型有棘神経細胞			36589290
要旨			
<p>目的: 線条体コリン作動性介在神経細胞 (ChI) は、大脳基底核で連合学習や報酬過程、運動制御の調節で中心的な役割を果たしている。マウスでは、物質乱用の報酬作用を仲介している脳領域である側坐核 (NAc) で、アセチルコリンがグルタミン酸やドパミン、GABA で作動する神経伝達の調節をしている。側坐核の電気的活性を行動へ変換している唯一の投射神経細胞は中型有棘神経細胞 (MSN) である。しかし、ChI が MSN のシナプス興奮性の決定で、これらの神経伝達物質/調節因子の協調的調節をどのように行っているか、不明である。また、ドパミン D1 および D2 受容体発現 MSN (それぞれ、D1-MSN と D2-MSN) の ChI による調節に対して多量アルコール摂取が与える影響も分かっていない。本研究は、これらの点について検討を行った。</p> <p>方法: C57BL/6J マウスを遺伝的背景に持つ ChAT-ChR2-eYFP 発現マウスを使用した。マウスへのエタノール投与は、20%エタノール暗期飲酒法 (DID、5 日間摂取-2 日間非摂取) で 2 週間行った。処置後、ChAT-ChR2-eYFP マウスで、ChI の <i>in vivo</i> 光遺伝学的刺激で生じる側坐核核部 D1-MSN と D2-MSN の誘発および自発興奮性シナプス後電流 (sEPSC) をホールセルパッチクランプ法で解析した。線条体でのドパミンとグルタミン酸の遊離は高速サイクリックボルタンメトリー (FSCV) 法で測定した。組織は免疫染色法で解析した</p> <p>結果: アルコール非投与マウスの NAc ChI の刺激で、D1-MSN と D2-MSN の sEPSC 頻度はシナプス前機序を介して減少した。ChI 刺激による MSN シナプス興奮性の減少は、D1-MSN と D2-MSN で異なる機序を介して生じていた。D1-MSN での ChI による sEPSC 頻度の減少はドパミンによって仲介されていたが、D2-MSN 頻度の減少は ChI によるグルタミン酸遊離の直接的調節で生じていた。多量アルコール摂取 2 週間後、ChI の光遺伝学刺激は D1-MSN でのグルタミン酸遊離を亢進したが、一方、D2-MSN への効果は変化なかった。また、ChI の光遺伝学刺激で、4 日間の DID でのアルコール消費が増加した。</p> <p>結論: 本研究は、NAc 回路とアルコール摂取行動に対する NAc 回路の効果に関する ChI の新たな知見を提示した。ChI はドパミン遊離を誘導し、このことで、さらにアルコール消費を生じる。一方、多量アルコール曝露後、ChI は D1-MSN を優先的に刺激して D1-MSN と D2-MSN の不均衡 (D1-MSN “go” 直接経路の亢進と D2-MSN “no-go” 間接経路の抑制) をもたらし、このことがアルコール摂取の強迫的増加の根幹であることが示唆される。ChI の阻害はアルコール使用障害の治療標的になると考えられる。</p>			