

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-142	B-210	22-263	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Hypodopaminergic state of the nigrostriatal pathway drives compulsive alcohol use. 黒質線条体経路のドーパミン機能低下状態は強迫的アルコール使用を推進する			
執筆者			
Goutaudier R, Joly F, Mallet D, Bartolomucci M, Guicherd D, Carcenac C, Vossier F, Dufourd T, Boulet S, Deransart C, Chovelon B, Carnicella S.			
掲載誌			
Mol Psychiatry. 2023; 28(1):463-474. doi: 10.1038/s41380-022-01848-5.			
キーワード			PMID:
アルコール使用障害 AUD、黒質線条体、ドーパミン、強迫的アルコール使用			36376463
要旨			
<p>目的: アルコール使用障害(AUD)の主要な特徴である強迫的なアルコール使用の神経生物学的機序は良く分かっていない。動機付け過程の鍵になる因子であるドーパミン(DA)は、この病理で重要な役割を果たしているが、その正確な役割は決定されていない。中脳辺縁系のDA機能低下が原因となって急性薬物離脱症状と過剰なアルコール探索や摂取の出現に連関しているが、しかし、持続する禁酒やAUDの強迫的状态におけるDA機能低下の意義は混乱している。動機付け行動や情動行動で黒質線条体DA経路が重要であることが示されている。これらのことから、本研究は、黒質線条体DA機能低下が強迫的アルコール使用や負の感情状態の進展に寄与しているかどうか検討を加えた。</p> <p>方法: Long-Evans系ラットを使用した。ラットへは間欠的2ボトル選択法(20%エタノール)でエタノールを投与し、アルコール自己投与をオペラント自己投与法で訓練した。強迫的アルコール使用は足部電気ショック罰負荷アルコール投与で評価した。ラットから脳を調製後、腹側線条体(aDLS)、背内側線条体(DMS)、側坐核(NAc)のDAレベルはELISA法で測定した。また、NAcとaDLSのDA、DOPAC、HVAの変化は<i>in vivo</i>微小透析法で測定した。黒質緻密部DA神経細胞の化学遺伝学手法による抑制のため、hM4D(Gi)-mCherryを脳室内投与した。</p> <p>結果: 罰刺激抵抗性自己投与(足部電気ショック罰負荷があるにも関わらずアルコール自己投与を持続する)を行う強迫的アルコール使用を示すラットで、黒質線条体DA経路の主要出力構造である線条体背外側領域で限定的にDAレベルが減少していた。化学遺伝学手法によるこの経路の選択的DA機能低下は、罰刺激感受性ラットで、アルコール離脱動機付け障害(自然強化に対する動機付けの障害)の出現を伴って、強迫的アルコール自己投与を生じた。DA機能低下状態を修正するモノアミン安定剤OSU6162の使用で、罰刺激抵抗性ラットの強迫的アルコール自己投与が一時的に減少した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、AUDでの黒質線条体における持続的DA機能低下状態の重要な役割を示唆し、強迫的アルコール使用の神経生物学的機序の理解に新たな知見を提示するものである。本研究は、また、動機付け行動での黒質線条体DA経路の重要性を示し、DA機能低下状態は離脱で観察される負の動機付け状態に寄与していることを示唆している。</p>			