

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-142	B-210	22-274	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>			
Impaired synaptic transmission in dorsal dentate gyrus increases impulsive alcohol seeking. 背側海馬歯状回のシナプス伝達障害は衝動的なアルコール探索を増強する			
<b>執筆者</b>			
Nalberczak-Skóra M, Beroun A, Skonieczna E, Cały A, Ziółowska M, Pagano R, Taheri P, Kalita K, Salamian A, Radwanska K.			
<b>掲載誌</b>			
Neuropsychopharmacology. 2023b; 48(3):436-447. doi: 10.1038/s41386-022-01464-5.			
<b>キーワード</b>			PMID:
アルコール使用障害 AUD、再燃、背側海馬、グルタミン酸作動性シナプス			36182989
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> アルコール使用障害(AUD)は、長期の禁酒後でも過剰なアルコール(Alc)使用の再燃を生じる慢性的な精神疾患である。Alc 欲求と Alc 摂取に対する再燃は、Alc 消費に関連した環境刺激などの Alc cue(誘発刺激)が引き金になる。Alc 依存の薬物療法進展のためには、cue 誘導性再燃(CR)の神経過程を理解することが必要とされる。海馬歯状回(DG)は薬物や Alc 乱用で大きな影響を受け、DG の神経細胞接合性の障害が依存様症状に寄与していることが示唆されている。(Alc 摂取の可能性を予測させる)Alc 予測 cue で背側海馬 DG(dDG)のグルタミン酸作動性シナプスの変化が生じるが、DGの機能不全が依存に関連した行動(Alc 予測 cue 行動)にどのように影響を与えるのか分かっていない。本研究は AUD マウスモデルで、dDG のシナプス伝達が Alc 関連行動に与える影響について検討した。</p> <p><b>方法:</b> C57BL/6J マウスを使用した。AUD モデルマウスは、以下の様に集団型全自動行動試験装置(Intelligage)を用いて作成し、行動解析を行った:①Alc(4-12%)摂取訓練(対照は Alc 非負荷マウス、Alc-naive マウス)、②Alc 摂取強化期、③Alc 摂取時期制限:Alc 摂取期での緑色光 cue 刺激と非摂取期での Alc 探索行動の評価、④無報酬による Alc 探索の消去、⑤緑色光 cue 刺激による Alc 探索の再燃(CR)の評価。Alc 再燃抑制薬アカンプロサート(ACA)は、0.04%溶液で経口投与した。マウス海馬から脳切片を調製して、組織は免疫組織化学法で、タンパク質はウエスタンブロット法で、海馬神経活動はホールセルパッチクランプ法で解析した。dDG 樹状突起棘の形態は DiI 染色法(Diolistic staining)で分析した。</p> <p><b>結果:</b> CR は Alc-naive マウスで dDG シナプスの可塑性(GluA1、GluN1、GluN2B レベルの増加、樹状突起棘密度の増加、神経細胞の接合性が増加)を誘導したが、この過程は、Alc 負荷マウスでは障害されていた。ACA は、Alc 負荷マウスの dDG シナプス伝達の障害を回復した。dDG シナプスの AMPA 受容体と NMDA 受容体レベルを低下させる分子操作(PSD-95 の RNA 干渉)で、Alc 負荷マウスの CR での衝動的 Alc 探索が増加したが、Alc 報酬作用や動機付け行動、Alc 渴望行動には影響しなかった。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、CR で生じるシナプス過程は Alc 負荷マウスで障害され、サイレントシナプス(silent synapses) [NMDA 受容体を介したシナプス後の応答は起こるが、AMPA 受容体を介した応答は極小であるシナプス]の生成と衝動的 Alc cue 応答が誘導されることを示している。本研究の結果は、dDG シナプス伝達の機能不全が、誘発刺激で誘導される衝動的 Alc 探索行動の基盤であることを示唆している。</p>			