

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-142	B-210	22-275	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Subcortical serotonin 5HT _{2c} receptor-containing neurons sex-specifically regulate binge-like alcohol consumption, social, and arousal behaviors in mice. マウス皮質下セロトニン 5HT _{2c} 受容体含有神経細胞は性特異的に多量アルコール消費や社会的行動と覚醒行動を調節している			
執筆者			
Flanigan ME, Hon OJ, D'Ambrosio S, Boyt KM, Hassanein L, Castle M, Haun HL, Pina MM, Kash TL.			
掲載誌			
Nat Commun. 2023;14(1):1800. doi: 10.1038/s41467-023-36808-2.			
キーワード			PMID:
アルコール、5-HT、5HT _{2c} 受容体、外側手綱核、分界条床核、報酬			37002196
要旨			
<p>目的: 大量のアルコール(Alc)消費(BAC, binge alcohol consumption)とその離脱は、社会的障害や覚醒障害を生じ、飲酒を増加してアルコール使用障害(AUD)を促進する。脳セロトニン(5-HT)系は感情、動機付け、社会的行動、覚醒、代謝の重要な制御因子であり、5-HT 情報伝達の調節不全は多くの精神疾患の病態生理に関与している。外側手綱核(LHb)と分界条床核(BNST)は背側縫線核(DRN) 5-HT 作動性神経細胞からの入力を受け取り、5HT_{2c} 受容体(5HT_{2c}R)の活性化を通じて活性化される。Alc 摂取や感情行動の調節で 5HT_{2c}R 情報伝達の重要性が示唆されているが、行動に対する 5HT_{2c}R 発現 LHb と BNST 神経細胞(LHb_{5HT2c} と BNST_{5HT2c})の機能的調節の効果を検討した研究は少なく、本研究はこれらの点について検討を加えた。</p> <p>方法: 雄性(MM)および雌性(FM) C57BL/6J マウスと 5HT_{2c}(<i>Htr2c</i>) 発現抑制マウスを使用した。マウスへのエタノール投与は暗期投与法(DiD)で 6 週間行った。マウス脳切片を調製し、脳組織は免疫組織化学法で、神経活動はホールセルパッチクランプ法で評価した。LHb と BNST の Ca 情報と 5-HT 遊離は GCaMP7f と GRAB-5HT のファイバーフォトメリー法で測定した。化学遺伝学手技による LHb_{5HT2c} と BNST_{5HT2c} の制御は、hM3Dq と hm4Di を使用して行った。mRNA 発現は <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション法と RT-qPCR 法で測定した。マウスの行動は、3 チャンバー社交性/新奇探索性試験、オープンフィールド試験、音響驚愕試験、ショ糖嗜好性試験で解析した。</p> <p>結果: Alc 非負荷マウスの LHb_{5HT2c} と BNST_{5HT2c} は社会的相互作用と音響驚愕刺激で活性化された。BAC は両性の LHb_{5HT2c} の内在的興奮性を亢進させた。DiD で FM の社会認知は抑制されたが、MM の驚愕反応(感覚運動覚醒)は増加し、BAC は MM と FM の情動行動を独自に変化させることが示された。DiD は情動刺激に対する DRN-LHb_{5HT2c} と DRN-BNST_{5HT2c} 経路の応答を調節し、負の強化効果は LHb と BNST での 5-HT 系性特異的適応(5-HT 遊離、Ca 応答)と関連していた。FM の BNST 5HT_{2c}R 発現抑制で BAC が増加したが、MM では効果なかった。一方、MM の BNST_{5HT2c} の抑制で社会的新奇物体嗜好性が増強された。BNST の 5HT_{2c}R 情報伝達は性特異的な様式で Alc による情動障害に部分的に寄与し、FM で選択的に BAC を低下させることが示唆される。BNST_{5HT2c} と LHb_{5HT2c} の阻害(化学遺伝学手技)結果から、社会的行動と覚醒行動に対する Alc 効果の原因となる機序は LHb_{5HT2c} 神経細胞の過剰活性化であることが示された。</p> <p>結論: 本研究の結果は、LHb と BNST は性特異的様式で BAC で生理的に影響される“嫌悪性”DRN 5-HT 系の 2 つの重要な標的であることを示唆している。負の情動の性特異的な発現を促進する Alc の機序は、5HT_{2c}R 依存性に LHb_{5HT2c} の活性化を増強することである。本研究の結果は、気分や AUD の性特異的治療の脳 5-HT 系を標的とする進展のために有効な知見である。</p>			