

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-142	B-210	22-278	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Chronic ethanol exposure modulates periaqueductal gray to extended amygdala dopamine circuit. 慢性エタノール曝露は中脳水道周囲灰白質から拡張扁桃体へのドーパミン回路を変化させる			
執筆者			
Pati D, Downs AM, McElligott ZA, Kash TL.			
掲載誌			
J Neurosci. 2023; 43(5):709-721. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1219-22.2022.			
キーワード			PMID:
慢性アルコール曝露、離脱、分界条床核、ドーパミン作動性神経細胞			36526372
要旨			
<p>目的: 拡張扁桃体を構成している分界条床核(BNST)は、動機付け行動や感情状態を調節し、アルコール使用障害(AUD)の進展で不可欠な役割を果たしている。BNSTの背側部(dBNST)は、中脳水道周囲灰白質腹外側部(vIPAG)/縫線核(DR)からの濃密なドーパミン(DA)入力を受けている。しかし、これまでに、この回路に対する慢性アルコールの効果は検討されていない。本研究は、AUDの齧歯類モデルとして確立されている慢性間欠的エタノール曝露(CIE)を用い、急性離脱でのvIPAG/DR-BNST DA回路の機能について検討した。</p> <p>方法: 雄性 C57BL/6Jマウスとチロシンヒドロキシラーゼ[DA神経細胞マーカー]発現遺伝子改変(TH-Tg)マウスを使用した。CIEは、エタノール蒸気曝露を4週間行い24時間の離脱後、マウスから脳切片を調製して解析を行った。神経細胞の活動はホールセルパッチクランプ法で解析した。光遺伝学手技による操作はvIPAG/DRにチャンネルロドプシン2を発現させて行った。dBNSTのDA遊離は高速電位走査サイクリックボルタンメトリー(FSCV)法で測定した。</p> <p>結果: TH-TgマウスのDA発現vIPAG/DR(vIPAG/DR^{DA})神経細胞を標的とした<i>ex vivo</i>電気生理学解析で、マウスのCIE処置からの離脱でvIPAG/DR^{DA}神経細胞で過剰興奮が生じていることが示された。vIPAG/DR^{DA}末端を標的として光遺伝学刺激(o)で、CIEはdBNSTで、vIPAG/DRで生じる興奮-抑制(E/I)比(oEPSCとoIPSC)を過剰興奮状態へ移行させることが示された。CIEからの離脱は、AMPA受容体仲介性oEPSC振幅を増加し、CIEはAMPA受容体仲介性電流の変化を通じてvIPAG/DR^{DA}-dBNSTシナプス強度を増加することが示唆された。さらに、内因性DA情報伝達に対するCIEの効果について、FSCV法でdBNSTの経路特異的DA遊離を測定した結果、CIEマウスではDA情報半減期の低下が見られ、DA D2自己受容体を介した取込みの増加によるDA情報の速い排除が示唆された。また、CIEからの離脱はvIPAG/DR^{DA}によるdBNST神経細胞活動での過分極に対する脱分極の比を変化させた。</p> <p>結論: 本研究は、慢性エタノール曝露からの急性離脱におけるvIPAG/DRからBNSTへのDA回路での可塑性について明らかにした。本研究の結果は、CIEは、vIPAG/DRのグルタミン酸作動性伝達を増強し、一方、dBNST神経細胞のDA情報伝達とDA仲介性細胞抑制を変化させ、dBNST活性を過剰興奮状態へ移行させることを示している。これらは、CIEでvIPAG/DR-BNST DA回路の調節不全が生じ、このことがAUDに関連した病理生理的表現型に寄与していることを示唆している。</p>			