

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	24-217	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Chronic alcohol induces subcircuit-specific striatonigral plasticity enhancing the sensorimotor basal ganglia role in action execution. 慢性アルコールは行動実行での感覚運動皮質-大脳基底核の役割を増強する分岐回路特異的線条体黒質系の可塑性を誘導する			
執筆者			
Sitzia G, Bariselli S, Gracias A, Lovinger DM.			
掲載誌			
Sci Adv. 2024; 10(26):eadm6951. doi: 10.1126/sciadv.adm6951.			
キーワード			PMID:
アルコール使用障害 AUD、大脳基底核回路、背側線条体、黒質網様部			38941461
要旨			
<p>目的: アルコール(Alc)による大脳基底核(BG)回路の機能的障害は、Alc 使用障害(AUD)の認知、運動機能不全につながっている。BG 回路は、線条体 GABA 作動性直接経路入力と視床下核(STN)グルタミン酸作動性間接経路入力を介して黒質網様部(SNr)と淡蒼球内節(GPi)を調節しており、行動出力は SNr/GPi によって亢進、あるいは抑制される。背側線条体(DS)の主要神経細胞は有棘投射神経細胞(SPN)であり、SNr/GPi を標的とする SPN 直接経路(dSPN)と淡蒼球外節(GPe)を標的とする SPN 間接経路に分けられる。SNr の内側 SNr(^MSNr)と腹外側 SNr(^LSNr)は背内側線条体(DMS)と背外側線条体(DLS)からの投射入力を受ける。また、DMS と DLS は感覚運動皮質入力を受け、目的指向性行動(DMS)と習慣的行動(DLS)の調節に関与している。慢性 Alc 曝露は、DS のシナプス機能と神経細胞興奮性を変えるが、SNr によって仲介されている BG 出力にどのような影響を与えるか分かっていない。本研究は、内側および外側 SNr へ入力する線条体と STN のシナプス構造の違いと、SNr 回路に対する Alc の効果について検討した。</p> <p>方法: C57BL/6J マウスを使用し、光遺伝学(oG)刺激のために DMS、DLS、STN に Chronos を、また、DLS に化学遺伝学(cG)抑制のために hm4D(Gi)を発現させた。神経活動は、マウスから脳切片を調製してホールセルパッチクランプ法で解析した。マウスへは慢性間欠的 Alc 蒸気曝露(CIE)を行い、72 時間の離脱を行った。また、マウスの行動変化は、離脱後、20%ショ糖報酬オペラント試験(ランダム比率強化スケジュール)で解析した。脳切片組織は免疫組織化学法で評価した。</p> <p>結果: DLS は ^LSNr を、DMS は ^MSNr を標的とし、DLS-^LSNr と DMS-^MSNr の自然発火頻度と入力抵抗(Rin)で違いが見られ、その固有性質と抑制後リバウンド応答で異なっていた。STN の oG 刺激興奮性シナプス後電流(oEPSC)とペアパルス比(PPR)の解析から、STN-SNr 入力が ^LSNr に対して優性であり、STN-^LSNr シナプスの放出確率が高く、STN 入力は SNr 亜領域(STN-^MSNr と STN-^LSNr)で異なるシナプス強度を有していることが示された。マウスの CIE 処置後離脱での DMS-SNr シナプスと DLS-SNr シナプスの解析で、CIE は DLS-SNr シナプスの選択的亢進をもたらすことが示唆された。一方、CIE は ^MSNr と ^LSNr への STN 入力に影響せず、CIE は DLS-SNr 入力の亢進を介して外側 SNr 出力に対する直接路調節を促進することが示された。CIE マウスの DLS dSPN の cG 抑制で、オペラントレバー押し課題の実行における DLS 直接経路神経細胞の役割の増強が示された。</p> <p>結論: 本研究は、内側および外側 SNr への線条体と STN の入力での亜領域特異的機構と、CIE による DLS-SNr 入力の亢進は CIE 後の行動実行の BG 調節の変化をもたらすことを示した。行動学習と実行での感覚運動 BG 回路の Alc 曝露で生じる異常な関与が、新奇目的指向性行動の獲得に関連した回路を妨害し、AUD での行動脆弱性に関与していることが示唆される。</p>			