

研究・調査報告書

| 分類番号   |       | 報告書番号  | 担当             |
|--|-------|--------|----------------|
| B-141  | B-210 | 24-225 | 元高崎健康福祉大学 八田慎一 |
| <b>題名(原題/訳)</b>  |       |        |                |
| Functional and morphological adaptation of medial prefrontal corticotropin releasing factor receptor 1-expressing neurons in male mice following chronic ethanol exposure.<br>慢性エタノール曝露後の雄性マウス内側前頭前皮質コルチコトロピン放出因子受容体-1 発現神経細胞の機能的および形態的適応  |       |        |                |
| <b>執筆者</b>   |       |        |                |
| Patel RR, Gandhi P, Spencer K, Salem NA, Erikson CM, Borgonetti V, Vlkolinsky R, Rodriguez L, Nadav T, Bajo M, Roberts AJ, Dayne Mayfield R, Roberto M.  |       |        |                |
| <b>掲載誌</b>   |       |        |                |
| Neurobiol Stress. 2024; 31:100657. doi: 10.1016/j.ynstr.2024.100657.   |       |        |                |
| <b>キーワード</b>   |       |        | <b>PMID:</b>   |
| アルコール依存、前辺縁内側前頭前皮質、グルタミン酸作動性、樹状突起  |       |        | 38983690       |
| <b>要旨</b>  |       |        |                |
| <p><b>目的:</b> アルコール使用障害(AUD)は内側前頭前皮質(mPFC)による実行機能の制御不全や脳報酬系とストレス系での複雑な適応で引き起こされる。慢性エタノール(EtOH)曝露は前頭前皮質(PFC)の構造と機能に影響を与え、実行調節、意思決定、危険管理での障害を生じる。さらに、慢性 EtOH 依存と離脱は、グルタミン酸(Glu)作動性錐体細胞を制御している mPFC のコルチコトロピン放出因子(CRF)含有 GABA 作動性神経細胞を活性化する。我々は、CRF1 発現神経細胞(mPFC<sup>CRF+</sup>)は主として錐体細胞 2/3 層 mPFC 前辺縁皮質(PL)に発現し、慢性 EtOH 曝露後の顕著な適応を受け、アルコールの不安や条件付け報酬効果を調節していることを報告した。mPFC の異なる細胞種類の AUD 関連行動への詳細な関与は十分に理解されていない。本研究は Glu 伝達に対する急性および慢性 EtOH 効果を、錐体細胞 2/3 層の mPFC<sup>CRF+</sup> と mPFC<sup>CRF-</sup> の樹状突起棘密度や形態、樹状突起関連遺伝子発現での持続的変化を解析して検討した。</p> <p><b>方法:</b> 雄性 CRF1:GFP レポーターマウスを使用して CRF1 発現神経細胞(mPFC<sup>CRF+</sup>)の同定を行った。EtOH 依存マウスは EtOH を慢性間欠的蒸気曝露(16 時間/日、4 日/週、6 週間)で投与して作成し、その後 5-8 日の離脱を行った。処置後、マウスから脳切片を調製して、神経活動(sEPSC)をホールセルパッチクランプ法で、樹状突起棘は diOlistic 標識で可視化して解析した。組織は共焦点レーザー顕微鏡で評価した。mPFC<sup>CRF+</sup> 神経細胞の遺伝子発現変化は FACS で測定した。</p> <p><b>結果:</b> EtOH 依存マウスで mPFC<sup>CRF+</sup> 神経細胞での Glu 遊離が増加(sEPSC 頻度上昇)し、これは離脱後に回復した。対照的に、mPFC<sup>CRF-</sup> 近傍での Glu 伝達の変化は観察されなかった。脳切片への急性 EtOH 処置で mPFC<sup>CRF+</sup> 神経細胞の Glu 遊離が減少(sEPSC 頻度低下)し、これは全処置群で観察された。一方、急性 EtOH 処置で、離脱マウスのみで mPFC<sup>CRF-</sup> 神経細胞 sEPSC の低下が見られた。これらの結果は、mPFC<sup>CRF+</sup> 神経細胞は急性 EtOH 効果に対して感受性が高く、一方、離脱は PFC<sup>CRF-</sup> の神経適応を誘導して急性 EtOH に対する感受性を亢進することを示唆している。EtOH 依存で mPFC<sup>CRF+</sup> 神経細胞の樹状突起棘密度が低下し、これは離脱で回復した。また、離脱で mPFC<sup>CRF+</sup> および mPFC<sup>CRF-</sup> 神経細胞で stubby 型棘の減少が観察された。離脱後の樹状突起棘形態変化と遺伝子発現との関連を検討した結果、離脱後に神経伝達物質分泌、細胞骨格動態、カルシウム情報、神経炎症に関連した樹状突起遺伝子の発現変化が示された。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、急性および慢性 EtOH 曝露と離脱に対する mPFC<sup>CRF+</sup> と mPFC<sup>CRF-</sup> 細胞型の応答の違いを明らかにし、樹状突起棘での変化が関連した特異な機能的、形態的、分子的適応を示している。これらの変化は、EtOH に対する脆弱性と EtOH 依存の持続効果の基礎をなすことが示唆される。</p> |       |        |                |