

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	24-229	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Elevated GABAergic neurotransmission prevents chronic intermittent ethanol induced hyperexcitability of intrinsic and extrinsic inputs to the ventral subiculum of female rats. GABA 作動性神経伝達の亢進は慢性間欠的エタノールによる雌性ラット腹側海馬台の内在性および外来性入力 of 過剰興奮を阻止する			
執筆者			
Bach EC, Weiner JL.			
掲載誌			
Neurobiol Stress. 2024; 32:100665. doi: 10.1016/j.ynstr.2024.100665.			
キーワード			PMID:
アルコール使用障害 AUD、不安障害、腹側海馬台、過剰興奮、GABA			39233783
要旨			
<p>目的: 近年、女性のアルコール使用障害(AUD)罹患率が上昇している。男性と女性が AUD で受ける影響には多くの共通点があるが、多くの研究で性に依存した適応の違いが示されており、性特異的な治療方法が必要とされている。動物実験で各脳領域のシナプス活性に対する慢性アルコール曝露の効果の性差が示されている。我々は、雄性ラットは慢性間欠的エタノール(CIE)からの急性離脱で不安様行動を示し、腹側海馬(vHC) CA1 で細胞外神経細胞興奮性が上昇するが、一方、雌性ラットでの不安様行動は顕著ではなく、雄性ラットとは反対に神経細胞興奮性は低下することを報告した。さらに、雄性ラットでの CIE による vHC 海馬台(vSub)過剰興奮は、内在興奮性神経伝達の増強と扁桃体基底外側核(BLA)-vSub 経路のシナプス興奮性の増強によることを示した。これらのことから、本研究は、雌性ラットの vHC のシナプス機構と BLA-vSub 経路の適応に対する CIE の効果について検討を加えた。</p> <p>方法: 雌性 Long Evans ラットを使用し、光遺伝学刺激(Opg-S)のため、BLA ~ ChR2(pAAV5-CaMKIIa-hChR2(H134R)-EYFP)を投与した。ラットへエタノール蒸気(12 時間/日、10 日)を投与(CIE)し、24 時間の離脱を行った。その後、脳切片を調製して、vHC の神経細胞活動をホールセルパッチクランプ法で解析した。</p> <p>結果: 雌性ラットの CIE で、BAL の Opg-S による興奮性シナプス後電流(oEPSC)と抑制性シナプス後電流(oIPSC)が増加したが、興奮-抑制比での変化はなかった。Opg-S によるペアパルス比(PPr)で、CIE は PPr を低下させ、BAL-vSub 入力の放出確率を増加させた。これらは、CIE はシナプス後自発性神経伝達能力に影響することなく、抑制性入力のシナプス前放出確率を増加することを示している。雌性ラットで CIE は自発性 vSub シナプス神経伝達に対して性的二型性効果を生じ、自発性 IPSC 頻度の著しい増加をもたらした。また、GABA_A 受容体の遮断で BLA-vSub 興奮性と sEPSC 頻度で、CIE に関連した上昇が認められた。これらのことから、雌性ラットでの内在性抑制の増加が、雄性ラットで見られる CIE 仲介性内在過剰興奮性を阻止することが示唆される。</p> <p>結論: 本研究は、CIE は雌性ラットの vHC の内在抑制性神経伝達の強度を増加し、雄性ラットで見られた内在 vHC 興奮性と BLA-vHC シナプス伝達での上昇を、雌性ラットでは遮断、あるいは遅延することを示した。vSub の内在性シナプス活性は CIE 仲介性適応の主要な要因であり、CIE 処置は vSub シナプス可塑性に性的二型性効果を及ぼす。雌性ラットでは CIE 応答における、特に GABA 系での性依存的適応: BLA-vSub 経路誘発性入力と内在性 vSub 入力での過剰興奮に対する感受性の低下が生じていることが示唆される。</p>			