

## 研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	24-239	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
A neural circuit for alcohol withdrawal-induced hyperalgesia in a nondependent state. 非依存状態でのアルコール離脱による痛覚過敏に関与する神経回路		
執筆者		
Yang XL, Gao W Dong WY Zheng C, Wang S Wei HR Luo Y, Zhang Z, Chen Y, Jin Y.		
掲載誌		
Sci Adv. 2024; 10(39):eadp8636. doi: 10.1126/sciadv.adp8636.		
キーワード		PMID:
アルコール離脱、痛覚過敏 hyperalgesia、背側海馬、前帯状皮質、神経回路		39331713
要旨		
<p><b>目的:</b> アルコール (Alc) 使用障害 (AUD) は世界中でよく見られる疾患であり、特徴として離脱期での著しい疼痛感受性が挙げられる。Alc 消費は痛みに対して複雑で矛盾した効果をもたらすが、AUD 患者は通常、離脱関連疼痛の緩和のために Alc 消費を再開し、さらなる再燃の危険性を高める。Alc 関連痛覚過敏は一般的に Alc 依存状態に関して研究されている。海馬の神経活性は Alc 曝露や離脱に対して高い感受性を持ち、Alc 曝露のさまざまな段階で神経活性の動的な変化が生じることが示唆されている。しかし、Alc 離脱誘発性痛覚過敏への海馬 CA1 領域の関与は良く分かっていない。本研究は依存形成前のエタノール離脱期 (EW) の痛覚過敏症マウスモデルで、痛覚過敏症の発症と基礎となる機序について検討した。</p> <p><b>方法:</b> C57BL/6J マウスを使用して、エタノール処置 (20%) は投与 6 日/週 - 離脱 1 日/週で 2 週間行った。エタノール嗜好性は 2 度目の離脱後のエタノール消費から評価した。疼痛感受性は von Frey フィラメント試験と Hargreaves 温熱感受性試験で評価した。Alc 関連不安様行動は、オープンフィールド試験と高架十字迷路試験で解析した。神経回路の解析は順行性および逆行性単一シナプス標識トレーシング法 (MRT)、<i>in vivo</i> 微小内視鏡/2 光子カルシウム (GCaMP) 画像法 (MCI) で行った。神経細胞活性はマウスから調製した脳切片でホールセルパッチクランプ法で評価した。神経細胞の直接的な操作は光遺伝学 (ChR2 刺激) と化学遺伝学 (hM3Dq 刺激と hM4Di 抑制) で行った。脳組織は免疫蛍光組織化学法で解析した。</p> <p><b>結果:</b> EW マウスの機械性疼痛試験で閾値の低下が認められたが、エタノール嗜好性での上昇は見られなかった。このことは、EW マウスは疼痛感受性亢進を生じるが、依存は生じていないことを示している。EW マウス脳切片の電気生理学的解析は、背側海馬 CA1 グルタミン酸作動性神経細胞 (dCA1<sup>Glu</sup>) の発火率の増加と基電流 (閾値電流) の低下を示した。また、MCI で dCA1<sup>Glu</sup> 神経細胞のカルシウム過剰頻度と強度が増加し、dCA1<sup>Glu</sup> 活性は依存形成前の EW 期で亢進することが示された。順行性および逆行性 MRT と MCI で、痛覚過敏を示す EW マウスで活性化されている dCA1<sup>Glu</sup> から前帯状皮質グルタミン酸作動性神経細胞 (ACC<sup>Glu</sup>) への神経回路が同定された。この経路 (EW マウス dCA1<sup>Glu</sup> 活性) の化学遺伝学的抑制 (hM4Di) で EW マウスの痛覚過敏が軽減され、naive マウスでこの経路の hM3Dq での活性化で EW 誘発性痛覚過敏が再現された。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、dCA1<sup>Glu</sup> から ACC<sup>Glu</sup> への神経経路は、マウスでエタノール依存形成前の EW 誘発性痛覚過敏の発生に関与していることを示している。この過程には EW 期での dCA1<sup>Glu</sup> から ACC<sup>Glu</sup> への過剰な入力による回路機構が関与している。本研究で示した非依存性 Alc 消費と疼痛感受性亢進との間の生理的関連は、Alc 依存の進展を仲介している脳の異なる神経系間の複雑な回路相互作用に新たな知見を提供するものである。</p>		