

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	24-243	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>			
Withdrawal from chronic alcohol impairs the serotonin-mediated modulation of GABAergic transmission in the infralimbic cortex in male rats. 雄性ラットで慢性アルコールからの離脱は下辺縁皮質 GABA 作動性伝達のセロトニン仲介性制御を障害する			
<b>執筆者</b>			
Vlkolinsky R Khom S, Vozella V, Bajo M, Roberto M.			
<b>掲載誌</b>			
Neurobiol Dis. 2024; 199:106590. doi: 10.1016/j.nbd.2024.106590.			
<b>キーワード</b>			PMID:
アルコール使用障害 AUD、下辺縁皮質、セロトニン、GABA			38996987
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> アルコール(Alc)使用障害(AUD)で、離脱症状で誘導される社会的 Alc 消費から依存による飲酒への移行には、内側前頭前皮質(mPFC)で仲介される実行機能の機能不全や扁桃体中心核(CeA)で制御されるストレス系の機能不全が関連している。AUD の特徴として CeA の GABA 抑制性伝達の亢進が知られているが、mPFC の GABA 作動性抑制に対する Alc の効果は良く分かっていない。下辺縁皮質(IL)は、AUD の進展に関与する脳領域の制御を行う mPFC の一部である。IL の活性は GABA 伝達で厳密に調節されており、慢性 Alc 曝露と離脱で影響を受けやすい。さらに、GABA 抑制性調節はセロトニン(5-HT)などの神経修飾物質で制御されている。本研究は、Alc 依存ラットモデルで、IL の GABA 作動性抑制に対する 5-HT の影響について検討した。</p> <p><b>方法:</b> 雄性 Sprague-Dawley ラットを使用し、間欠的 Alc 蒸気曝露(14 時間/日)を 7 週間行い AUD 依存ラットモデル(Dep)を作成し、その後 2 週間の離脱(WD)を行った(対照は naive ラット)。処置後、脳切片を調製して IL の神経活動(錐体細胞第 V 層の GABA 伝達)を <i>ex vivo</i> ホールセルパッチクランプ法で解析した。</p> <p><b>結果:</b> WD ラットで IL 錐体細胞(PN)の自発性抑制性シナプス後電流(sIPSC)頻度が増加し、WD での自発 GABA 遊離の増加が示された。一方、微小 IPSC(mIPSC)は Dep あるいは WD で影響されず、介在ニューロンと PN の間の単一シナプス抑制伝達での変化は見られなかった。5-HT(50 μM)の脳切片への添加は naive と Dep ラットの sIPSC 頻度と振幅を増加したが、WD ラットの sIPSC 頻度を減少し、5-HT は WD ラットのシナプス後 sIPSC 指標を変化させなかった。これらは、Alc 離脱で 5-HT に対する応答での障害が生じていることを示している。5-HT<sub>2A</sub> 受容体(R)拮抗薬 M100907(100 nM)と 5-HT<sub>2cR</sub> 拮抗薬 SB242084(100 nM)はラット全処置群で sIPSC(基礎 GABA 遊離)を同程度まで低下させた。さらに、5-HT<sub>2A</sub>R あるいは 5-HT<sub>2cR</sub> の遮断で、WD で障害された 5-HT への応答は naive ラットの応答レベルまで回復した。これらの結果は、5-HT<sub>2A</sub>R と 5-HT<sub>2cR</sub> の遮断は IL PN に対する GABA 作動性制御を回復することを示している。</p> <p><b>結論:</b> 本研究は、慢性 Alc 曝露後の WD で基礎抑制の亢進と 5-HT 制御の変化が生じ、外因性 5-HT 投与は naive および Dep ラットの GABA 作動性伝達を増強するが、WD ラットでは低下することを示した。さらに、WD ラットでの 5-HT<sub>2A</sub>R と 5-HT<sub>2cR</sub> の拮抗は GABA 作動性抑制を典型的な 5-HT 仲介性増強に回復させた。mPFC の GABA 作動性抑制の 5-HT 調節の障害は AUD の一因となっていることが示唆される。本研究の結果は AUD の IL 神経細胞でのシナプス抑制の理解を拡大するものである。</p>			