

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-142	B-210	24-246	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
<p>Preexisting risk-avoidance and enhanced alcohol relief are driven by imbalance of the striatal dopamine receptors in mice. マウスで既存の危険回避とアルコール緩和の亢進は線条体ドパミン受容体の不均衡で引き起こされる</p>			
執筆者			
<p>Bocarsly ME, Shaw MJ, Ventriglia E, Anderson LG, Goldbach HC, Teresi CE, Bravo M, Bock R, Hong P, Kwon HB, Khawaja IM, Raman R, Murray EM, Bonaventura J, Burke DA, Michaelides M, Alvarez VA.</p>			
掲載誌			
<p>Nat Commun. 2024; 15(1):9093. doi: 10.1038/s41467-024-53414-y.</p>			
キーワード			PMID:
アルコール使用障害 AUD、線条体、アルコール緩和、ドパミン受容体			39438478
要旨			
<p>目的: アルコール(Alc)使用障害(AUD)には併存症として不安障害を伴うが、Alc 乱用が不安発症に先行するのか、または不安後に生じるのか明かでない。Alc の強力な抗不安作用から、気分障害や不安障害への対処で飲酒が開始されると考えられており、疫学研究は不安障害の AUD への先行を示唆している。一方、不安型性質は慢性多量 Alc 摂取離脱で生じることが示唆されている。不安と AUD の関連性を明らかにすることは、障害の危険因子を理解し治療法に貢献すると考えられる。本研究はマウスで危険回避課題を使用して Alc 曝露前後の不安様行動を解析した。</p> <p>方法: C57BL/6J マウス、線条体ドパミン(DA)D2 受容体(D2R)発現抑制(iSPN-Drd2HET)あるいは欠損(iSPN-Drd2KO)マウスを使用した。Alc 刺激効果は 2.0 g/kg を腹腔内投与して評価した。マウスの Alc 摂取/嗜好性は 20%間欠的 Alc オペラント条件付け法で解析した。マウスの背内側線条体(DMS)の神経活動はカルシウム動態を GCaMP ファイバーフォトメトリー法で測定して評価した。マウスの行動は、高架式ゼロ迷路(EZM)、オープンフィールド試験、明暗箱試験で解析した。</p> <p>結果: マウスの EZM の行動評価から、開放部での滞在時間の短い危険回避特性の高い(HRA、high risk-avoidance)マウスを選別し、これは明暗箱試験でも確認された。Alc 投与で、HRA マウスは高い Alc 緩和作用(抗不安作用)を示した。ドパミン D1 受容体(D1R)拮抗薬 SCH-23390 の投与で、HRA マウスの Alc 抗不安効果は抑制された。DMS の D1R 発現有棘投射神経細胞(SPN)では、マウスが EZM 開放部に進入する際に Ca トランジェント頻度が亢進した。iSPN-Drd2HET マウスあるいは iSPN-Drd2KO マウスの実験から、線条体ドパミン D1R が Alc 緩和作用に必要なであるが、そのレベル自体は緩和作用と相関せず、むしろ、線条体 D1R/D2R の比が危険回避と Alc 緩和作用の決定要因であることが示された。線条体 D1R/D2R 比の増加は危険回避を促進(探索行動の低下)し Alc 刺激による緩和効果を増強するのに十分であった。また、D1R/D2R 比の高いマウスは AUD の特徴である、有害作用にも関わらず飲酒を継続する傾向が強かった。</p> <p>結論: 本研究の結果は、高い危険回避特性マウスは大きな Alc 緩和(Alc による抗不安効果)を示し、このことは既存の危険回避型性質と Alc の抗不安効果に対する感受性の間の関連を示している。線条体での Alc 誘導性 DA 上昇は D1R と D1R 発現 SPN の活性化を生じ、危険回避表現型での探索を亢進する。D1R/D2R 比が危険回避表現型と Alc 緩和能力と相関する結果は、線条体神経細胞で D1R と D2R の間の‘陰陽関係’を示している。本研究の結果は、不安型性質が AUD の疾病素因であることを示唆している。</p>			