

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	24-274	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Chronic ethanol exposure in mice evokes pre- and postsynaptic deficits in GABAergic transmission in ventral tegmental area GABA neurons. マウスの慢性エタノール曝露は腹側被蓋野 GABA 神経細胞での GABA 作動性伝達のシナプス前およびシナプス後障害を引き起こす			
執筆者			
Mitten EH, Souders A, Marron Fernandez de Velasco E, Aguado C, Luján R, Wickman K.			
掲載誌			
Br J Pharmacol. 2025; 182(1):69-86. doi: 10.1111/bph.17335.			
キーワード			PMID:
アルコール、不安、GABA _A 受容体、GABA _B 受容体、GIRK チャンネル、離脱			39358985
要旨			
<p>目的: アルコール使用障害(AUD)は強迫的アルコール消費や飲酒抑制欠如、離脱期での負の感情状態を伴う慢性進行性疾患である。アルコール曝露で生じる神経適応の関与が示唆されている。慢性エタノール(EtOH)曝露からの離脱で、マウス腹側被蓋野(VTA)の GABA 作動性神経細胞の活性が増加する。これにはグルタミン酸作動性入力の増加と GABA_A 受容体(GABA_AR)感受性の低下の関与が示唆されているが、VTA GABA 神経細胞での抑制性情報の影響は十分に検討されていない。本研究はマウスのアルコール離脱期での VTA GABA 神経細胞の GABA 作動性伝達に対する慢性 EtOH 曝露の影響について検討した。</p> <p>方法: C57BL/6J マウス、構成的 <i>Girk3</i> 欠損マウスを使用した。マウスには EtOH を慢性間欠的蒸気曝露(16時間/日、4日間/週、4週間)で投与し、離脱を72時間行った。処置後、脳切片を調製して VTA の神経活動をホールセルパッチクランプ法で解析した。VTA GABA 神経細胞の GIRK2 チャンネルの除去は、CRISPR/Cas9 法を使用して行った。GIRK2 と GABA_B1R の細胞分布は免疫電子顕微鏡法で評価した。VTA の遺伝子発現は RNAscope <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション法で測定した。マウスの行動は明暗箱試験、高架十字迷路試験(EPM)で評価した。</p> <p>結果: 慢性 EtOH 処置後の VTA GABA 神経細胞で自発抑制性シナプス後電流(sIPSC)頻度が減少した。これは GABA_BR 阻害で回復し、慢性 EtOH は VTA GABA 神経細胞への GABA 作動性入力のシナプス前 GABA_BR 依存性抑制を強めることが示唆された。同様に、EtOH 処置マウスで、光遺伝学手法による側坐核入力の促進で誘起された GABA_AR 依存性応答のペアパルス抑制も GABA_BR 阻害で回復した。GABA_BR の活性化によって VTA GABA 神経細胞で誘起された細胞体樹状突起電流は EtOH 曝露後に減少し、これは GIRK(Kir3)チャンネルの活性抑制に起因していた。また、EtOH 曝露で GIRK2 と GABA_B1R の数と密度の低下が生じていた。CRISPR/Cas9 手法による GIRK2 の除去で、EtOH 非投与マウスの不安様行動が増強された。</p> <p>結論: 本研究の結果は、慢性 EtOH 曝露はマウス VTA GABA 神経細胞の GABA 作動性調節をシナプス前およびシナプス後機序を介して減弱することを示し、これは離脱後の VTA GABA 神経細胞の活性増加と不安関連行動の発現に関連していることを示唆している。不安は離脱時の再燃を促進することから、VTA GABA 神経細胞の興奮性を標的とする介入は AUD の新たな治療戦略になると考えられる。</p>			