研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-142	B-210	20-244	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Chemogenetic selective manipulation of nucleus accumbens medium spiny neurons bidirectionally controls alcohol intake in male and female rats.
雄性および雌性ラットで側坐核中型有棘神経細胞の化学遺伝学手技による選択的操作はアルコール摂取を二方向性に調節する

執筆者

Strong CE, Hagarty DP, Brea Guerrero A, Schoepfer KJ, Cajuste SM, Kabbaj M.

掲載誌

Sci Rep. 2020; 10(1):19178. doi: 10.1038/s41598-020-76183-2.

キーワード	PMID:
アルコール、側坐核、中型有棘神経細胞、D1 受容体、D2 受容体 化学遺伝学、遺伝子導入ラット	33154463

要　旨

目的：報酬回路の中継点と考えられている側坐核（NAc）は、それぞれドパミン 1（D1）あるいはドパミン 2（D2）受容体が豊富な 2 種類の中型有棘神経細胞（MSN）で構成されている。雄性マウスでは、NAc D1-MSN の活性化でアルコール摂取が促進される。一方、NAc D2-MSN のアルコール摂取調節に関しては相反する結果が報告されており、この原因は 2 種類の MSN を特異的に標的とした実験技術を使用していないことによると考えられる。このことから、アルコール摂取調節における NAc D1-MSN と NAc D2-MSN の役割は、雌雄の性を問わず、十分な検証が行われていない。本研究は、Drd1a-iCre および Drd2-iCre 遺伝子導入ラットを使用して、アルコール摂取調節における NAc D1-MSN と NAc D2-MSN の役割を検討した。

方法：雄性と雌性の Drd1a-iCre および Drd2-iCre 遺伝子導入 Long Evans ラットを使用した。ラットへのアルコール投与は、20%エタノール間欠的接近 2 ボトル選択法で 3 日/週、8 週間行い、アルコールの摂取量（g/kg）と嗜好性（%変化）を測定した。NAc の刺激と抑制は、アルコール投与 4 週目で、NAc へ DREADD（促進性：hM3D(Gq)、抑制性：hM4D(Gi)）を投与・発現させ、DREADD 刺激薬クロザピン N-オキシド（CNO）によって化学遺伝学的に行った。D1-MSN と D2-MSN での iCre の発現は、蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション法（RNAScope®）で確認した。cFos タンパク質発現は免疫組織化学法で測定した。

結果：NAc D1-MSN の化学遺伝学手技による活性化で、CNO 投与後 1、4、24 時間でアルコール摂取は増加した。一方、NAc D1-MSN の抑制では、1 時間後にアルコール摂取が減少した。これらの変化で、性差はどの時点でも認められなかった。NAc D2-MSN の活性化は、アルコール摂取に影響を与えなかったが、抑制では、雄性ラットで 1 時間後、雌性ラットで 4 時間後にアルコール摂取が増加した。

結論：本研究の結果は、雄性ラットと雌性ラットの両方で、アルコール摂取調節における NAc D1-MSN と NAc D2-MSN との明らかな相互作用を示している。アルコール摂取を D1-MSN の活性化は増加し、一方、その抑制は摂取を減少させる。D2-MSN の抑制でも、間接的な機序を介して、アルコール摂取が増加する。これらの知見は、男性と女性でアルコールによる常習性を制御している神経適応の解明に役立つものである。