研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-142	B-210	20-263	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Downregulation of synaptotagmin 1 in the prelimbic cortex drives alcohol-associated behaviors in rats.
ラットで前辺縁皮質のシナプトタグミン 1 の発現低下がアルコール関連行動を誘発する

執筆者

Barbier E, Barchiesi R, Domi A, Chanthongdee K, Domi E, Augier G, Augier E, Xu L, Adermark L, Heilig M.

掲載誌

Biol Psychiatry. 2021; 89(4):398-406. doi: 10.1016/j.biopsych.2020.08.027.

キーワード	PMID:
アルコール依存、*Syt1*、シナプトタグミン1、前辺縁皮質、扁桃体基底外側核	33160605

要　旨

目的：アルコール依存症の特徴に、動機や感情、意思決定に関与している内側前頭前皮質、側坐核、扁桃体などの脳構造での持続的な神経適応がある。我々は、アルコール依存の発症には、神経伝達物質の遊離に関与している遺伝子発現での持続的な変化が関連していることを報告した。特に、神経伝達物質遊離や神経細胞機能で重要な役割を果たしている *Syt1* の前辺縁皮質（PL）での発現が、アルコール消費の増加と関連して低下している。SYT1（シナプトタグミン1）は膜輸送タンパク質シナプトタグミンファミリーの 1 つで、カルシウムセンサーとして作用し、シナプス前小胞の開口分泌に関与している。本研究は、PL での *Syt1* の発現低下が、アルコール嗜癖性行動とそれに続く依存の発症を促進するという仮説について検証した。

方法：雄性 Wistar 系ラットを使用した。PL は扁桃体基底外側核（BLA）と側坐核核部（NAcC）へ投射し、その機能を調節している。PL の *Syt1* 発現抑制（KD）は、*Syt1* に対する AAV-shRNA を投与して行った。BLA 投射 PL 神経細胞（PL–BLA）、あるいは、NAcC 投射 PL 神経細胞（PL–NAcC）の *Syt1* KD は、*Syt1* 標的 Cre 依存性 microRNA と rAAV2 retro-Cre を使用して行った。ラットのアルコール関連行動は、20%エタノールオペラント自己投与法、（キニン）嫌悪抵抗性アルコール摂取、自発運動で解析した。*Syt1* 発現は蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション法で測定した。PL、NAcC、BLA の神経細胞活動は、脳切片の *ex vivo* 電気生理学法で評価した。

結果：アルコールによる *Syt1* の発現低下は PL に特異的で、PL の *Syt1* KD でアルコール消費の増大、アルコール消費への動機の上昇、嫌悪抵抗性（強迫性）アルコール摂取の増加が生じた。また、PL の *Syt1* KD で BLA の興奮/抑制バランスが変化したが、一方、NAcC は影響されなかった。PL–BLA の投射特異的 *Syt1* KD で、強迫的アルコール摂取が増加したが、PL–NAcC *Syt1* KD ではアルコール関連行動の変化は認められなかった。

結論：本研究の結果は、*Syt1* の調節不全は、アルコール依存後に観察される持続的な神経適応で重要な機序であることと、*Syt1* は PL–BLA 脳回路に影響を与えてアルコール関連行動［強迫性アルコール摂取］を調節していることを示唆している。