研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-142	B-210	20-268	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Altered activity of lateral orbitofrontal cortex neurons in mice following chronic intermittent ethanol exposure.
慢性間欠的エタノール曝露後のマウス外側眼窩前頭皮質神経細胞の活性変化

執筆者

Gioia DA, Woodward JJ.

掲載誌

eNeuro. 2021; 8(2):ENEURO.0503-20.2021. doi: 10.1523/ENEURO.0503-20.2021.

キーワード	PMID:
アルコール使用障害（AUD）、眼窩前頭皮質、fiber photometry、GCaMP6 オペラント自己投与	33593732

要　旨

目的：外側眼窩前頭皮質（LOFC）は、報酬物質の消費に関連した情報を保持すると考えられており、柔軟な意思決定に必須な脳領域である。LOFC 神経細胞の発火パターンは、行為－成果関連に関係する報酬価値の変化に伴って変動する。また、LOFC への侵襲はヒトの行動柔軟性を損ない、動物での報酬価値低減試験での不適切な遂行に関連している。慢性間欠的エタノール（CIE）曝露でも OFC 依存性行動が障害されることから、エタノールの報酬価値が嫌悪や食欲の味物質で修飾されるような状態（刺激－価値関連の変化）のアルコール摂取では、CIE 曝露が LOFC 神経細胞活性を変化させる可能性が推測される。本研究は、この仮説について検証した。

方法：C57BL/6J マウスを使用した。マウスはオペラント条件付け法（8 週間）でエタノール（10%）自己投与を確立し、その後、CIE 曝露（エタノール蒸気を 16 時間/日、5 日/週、4 週間）を行った。CIE 曝露後、エタノール、エタノール+キニン、エタノール+ショ糖の自己投与を測定した。LOFC 活性は、LOFC へ注入した GCaMP6f のファイバーフォトメトリー法によるカルシウムレベルの *in vivo* 測定で評価した。

結果：エタノール無処置マウスへの急性エタノール（2 g/kg、腹腔内投与）処置は、一過性 Ca^{2+} 上昇の振幅に影響しなかったが、頻度を用量依存性に減少し、LOFC 神経細胞発火に対するエタノールの急性抑制効果が示された。エタノール自己投与マウスで、LOFC 活性（カルシウムレベル）はエタノールの飲酒前の上昇（Ramp）、飲酒時の低下（Dip）、飲酒後の再上昇（Spike）を示した。CIE 曝露で、Ramp 上昇と Dip 低下が亢進した。CIE 曝露マウスでは、オペラント実験のレバー押し開始と飲酒開始の間の潜時が減少し、CIE 処置で LOFC 神経細胞からの予測的情報が強化されていることが示された。CIE 曝露マウスでは、カルシウムスパイクの頻度が増加し、発生間隔が低下した。

結論：本研究の結果は、無処置マウスで LOFC 神経細胞はアルコールで急速に阻害され、慢性間欠的エタノール曝露で過剰興奮状態になることを示している。また、LOFC 神経細胞の活性は、アルコール探索と消費の際、特異的なパターンを示すことが明らかになった。これらの LOFC 活性に対する CIE 曝露の特異的な効果は、アルコール依存の発症に関連している過剰なアルコール消費の進展や行動の硬直性に関与していることが示唆される。