

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	23-251	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>		
Acute ethanol modulates synaptic inhibition in the basolateral amygdala via rapid NLRP3 inflammasome activation and regulates anxiety-like behavior in rats. 急性エタノールは NLRP3 インフラマソームの急激な活性化を介して扁桃体基底外側核のシナプス抑制を調節し、マウスの不安様行動を制御している		
<b>執筆者</b>		
Munshi S, Albrechet-Souza L, Dos-Santos RC, Stelly CE, Secci ME, Gilpin NW, Tasker JG.		
<b>掲載誌</b>		
J Neurosci. 2023; 43(47):7902-7912. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1744-22.2023.		
<b>キーワード</b>		<b>PMID:</b>
アルコール、サイトカイン、NLRP3、GABA、IL-1β、神経免疫		37739795
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b> 急性アルコール中毒は中枢神経系に広範な効果をもたらし、そして、アルコール使用障害発症の危険因子になる。急性エタノール (EtOH) は抗不安作用を生じるのに対して、慢性 EtOH 曝露は離脱期で不安症状を亢進する。不安関連行動に対するアルコール効果では扁桃体中心核 (CeA) と扁桃体基底外側核 (BLA) が役割を果たしていることが示されている。慢性的なアルコール曝露は、NLRP3 インフラマソームの活性化と炎症促進性サイトカインの産生が関与する神経免疫反応を導く。雄性および雌性ラットで、急性 EtOH <i>ex vivo</i> 曝露は、CeA と BLA の (抑制性) GABA 作動性シナプスを活性化するが、しかし、この急激なシナプス抑制への影響は急性炎症反応が原因なのか、そして不安様行動を変化させるのか分かっていない。本研究は、(1) 急性 EtOH は、NLRP3 インフラマソーム依存性の急性炎症反応の活性化によって BLA の抑制性シナプス伝達を促進する、(2) アルコールによる抑制の増強は細胞種類と性差に依存している、(3) BLA の急性 EtOH 曝露は不安様行動を低下させるという仮説について検証した。</p> <p><b>方法:</b> 雄性および雌性 Wistar 系ラットを使用した。ラットから脳切片を調製し、神経細胞活性はホールセルパッチクランプ法で解析した。脳切片での パルブアルブミン (PV) 陽性バスケット介在ニューロンの同定は、選択的拮抗薬 ω-Agatoxin IVA を使用して P/Q 型 Ca<sup>2+</sup>チャネル発現を指標に行った。ラットの不安様行動は高架十字迷路で評価した。</p> <p><b>結果:</b> 雄性ラット脳切片の過剰様濃度 (22-44 mM) の急性 EtOH <i>ex vivo</i> 曝露は、濃度依存性に自発性抑制性シナプス後電流 (sIPSC) 頻度を増加し、PV 介在ニューロンから BLA 主ニューロンへの GABA 遊離を促進した。この効果は雌性ラットでは観察されなかった。EtOH によるシナプス抑制の促進は、TLR4 (TAK-242) や NLRP3 インフラマソーム (MCC950)、IL-1 受容体 (IL-1RA) の各拮抗薬で遮断され、促進効果は BLA での急激な局所神経炎症反応で仲介されていることが示唆された。雄性ラット BLA への EtOH <i>in vivo</i> 直接投与は、急性 EtOH 濃度依存性に不安様行動を低下させた。しかし、この変化は雌性ラットでは見られなかった。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、BLA の急性 EtOH 曝露は性依存性の様式で抗不安様行動を制御していることを示し、この効果は局所 NLRP3 インフラマソーム依存性神経免疫反応を介した BLA 主ニューロンへの PV 発現介在ニューロン入力のシナプス前促進が関与していることを示唆している。</p>		