

研究・調査報告書

| 分類番号   |       | 報告書番号  | 担当             |
|--|-------|--------|----------------|
| B-141  | B-210 | 23-257 | 元高崎健康福祉大学 八田慎一 |
| <b>題名(原題/訳)</b>  |       |        |                |
| Prefrontal cortex glutamatergic adaptations in a mouse model of alcohol use disorder.<br>アルコール使用障害マウスモデルにおける前頭前皮質グルタミン酸作動性適応   |       |        |                |
| <b>執筆者</b>   |       |        |                |
| Siddiqi MT, Podder D, Pahng AR, Athanason AC, Nadav T, Cates-Gatto C, Kreifeldt M, Contet C, Roberts AJ, Edwards S, Roberto M, Varodayan FP.   |       |        |                |
| <b>掲載誌</b>   |       |        |                |
| Addict Neurosci. 2023; 9:100137. doi: 10.1016/j.addicn.2023.100137.  |       |        |                |
| <b>キーワード</b>   |       |        | <b>PMID:</b>   |
| アルコール使用障害 AUD、依存、AMPA、GluR1、神経可塑性、興奮伝達   |       |        | 38152067       |
| <b>要旨</b>  |       |        |                |
| <p><b>目的:</b> アルコール使用障害(AUD)は、多量飲酒と禁酒の時期が繰り返される、慢性的に再燃を生じる疾患である。中毒/離脱のサイクルは、さらなるアルコール消費と疾患の進行を促進する、脳構造と機能での長期に持続する変化を生じる。前頭前皮質(PFC)はアルコールに対して特に脆弱であり、AUDでPFC機能の変化が関連する抑制性調節や作業記憶、認知機能での欠陥が生じる。グルタミン酸は脳で最も豊富な興奮性神経伝達物質であり、AUDでは、しばしばグルタミン酸作動性機能不全が認められている。PFCグルタミン酸神経伝達は主としてAMPA受容体(AMPA)で仲介されているが、前臨床研究は多くの場合、NMDA受容体に注目して行われている。アルコールによるPFC/内側前頭前皮質(mPFC)でのAMPAの発現と結合の変化や、サブユニット(GluA1-4)構成への影響は十分に理解されていない。これらのことから、本研究は、マウスのAMPA機能に対する、慢性エタノールからの早期離脱の影響について検討した。</p> <p><b>方法:</b> 雄性 C57BL/6J マウスを使用した。依存マウスモデル(Dep)は、間欠的エタノール蒸気曝露-15%エタノール間欠的2ボトル選択法(CIE-2BC)で作成し、naiveマウスはエタノール非処置、非依存マウス(Non-dep)は2BC処置を行った。Non-depは依存形成とエタノール摂取による影響の比較のために利用した。処置後、離脱3-8日で脳切片を調製し、前辺縁mPFC錐体細胞2/3層のグルタミン酸神経伝達をパッチクランプ電気生理学法で測定した。組織遺伝子発現はRT-PCR法で、タンパク質発現はウエスタンブロット法で解析した。</p> <p><b>結果:</b> Depは、naive/Non-depと比べて、自発興奮性シナプス後電流(sEPSC)の振幅増加とキネテイクス(立上がり時間、減衰時間)の延長を示した。これらの効果は、エタノール曝露期と3-8日の離脱後で観察され、活動電位に非依存性で、シナプス後AMPA機能の直接的な亢進を示唆している。Depの3日の離脱でmPFCのAMPAサブユニット(<i>Gria1/2</i>)とシナプス可塑性タンパク質(<i>Dlg4</i>, <i>Grip1</i>)をコードする遺伝子の発現が減少した。さらに、依存マウスで<i>Gria1</i> mRNAレベルとエタノール摂取との負の相関が認められた。</p> <p><b>結論:</b> 本研究は、エタノール依存と関連したグルタミン酸作動性機能の不調におけるmPFCAMPA機能可塑性(亢進)の役割と、さらに、<i>Gria1</i> mRNAレベルとエタノール摂取の連関についてを示した。今後の、アルコール強化、探索、摂取、再燃行動を促進するAMPA可塑性の機序を理解する研究は、AUD治療のための新たな標的を同定することにつながる。</p> |       |        |                |