

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-142	B-210	23-264	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>			
Striatonigral direct pathway 2-arachidonoylglycerol contributes to ethanol effects on synaptic transmission and behavior. 線条体黒質直接路の 2-アラキドノイルグリセロールはシナプス伝達と行動に対するエタノールの効果に関与している			
<b>執筆者</b>			
Augustin SM, Gracias AL, Luo G, Anumola RC, Lovinger DM.			
<b>掲載誌</b>			
Neuropsychopharmacology. 2023; 48(13):1941-1951. doi: 10.1038/s41386-023-01671-8.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
アルコール使用障害 AUD、内因性カンナビノイド、線条体直接路、2-AG			37528221
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> アルコールの不適切な使用やアルコール使用障害の病態進行に関与している神経生物学的機序はよく分かっていない。内因性カンナビノイド(eCB)とカンナビノイド受容体 1(CB1)は、学習や記憶、物質不適切使用の強化効果に関与する多くの脳領域での短期および長期シナプス可塑性の仲介で重要な役割を果たしている。エタノール(EtOH)が誘導する可塑性と神経適応は、主として線条体直接路投射中型有棘神経細胞(dMSN)で起こり、eCB 神経調節の変化が関与していることが推測されている。近年、EtOH の報酬効果における eCB の 2-アラキドノイルグリセロール(2-AG)の役割が示されているが、しかし、EtOH の報酬作用に関係している 2-AG eCB 情報を仲介する細胞種や、その機序はよく分かっていない。本研究は、dMSN 由来 2-AG に対する EtOH の効果と、2-AG eCB 情報の EtOH 誘導性行動における役割について検討を行った。</p> <p><b>方法:</b> dMSN 特異的 2-AG 合成酵素ジアシルグリセロールリパーゼ <math>\alpha</math> (DGL<math>\alpha</math>) 欠損 (DGL<math>\alpha^{D1-Cre+}</math>) マウスと対照マウス (DGL<math>\alpha^{flx/flx}</math>) を使用した。一次運動野 (M1/M2) から背外側線条体 (DLS) への感覚運動入力 の eCB 仲介性活性のリアルタイム評価のため、eCB 蛍光センサー GRAB<sub>eCB2.0e</sub> をマウス一次運動野へ投与し、脳切片を調製後、ファイバーフォトメトリー法で解析した。マウスの EtOH 嗜好性は間欠的 16 時間接近 2 ボトル選択法 (bIA、8-12 日間) で、EtOH 急性効果 (3.5 g/kg、腹腔内投与) は正向反射消失試験 (LORR) で評価した。</p> <p><b>結果:</b> DGL<math>\alpha^{D1-Cre+}</math> マウスは、対照マウスと比べて、誘発性 eCB 仲介シナプス前 eCB 情報 (一過性 eCB 振幅) が抑制されていた。脳切片への <i>in vitro</i> EtOH (40 mM) 処置で、対照ラットでの一過性 eCB 振幅が減少した。一方、この EtOH による eCB 阻害は、DGL<math>\alpha^{D1-Cre+}</math> マウスでは低下していた。これらの結果は、DLS の一次運動野シナプス前での EtOH 効果は、dMSN 由来 2-AG 動員の抑制であることを示している。DGL<math>\alpha^{D1-Cre+}</math> マウスでは、EtOH に対する LORR 時間が短縮していた。また、DGL<math>\alpha^{D1-Cre+}</math> マウスでは、bIA EtOH 投与で誘発される飲料水消費の増加を伴った自発的 EtOH 摂取で、雄性マウスに特異的な EtOH 嗜好性低下が示された。一方、DGL<math>\alpha^{D1-Cre+}</math> マウスと対照マウスでのショ糖やキニンの消費 (嗜好性) の違いは認められなかった。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、シナプス前機能と行動に対する EtOH 効果の制御に関与する dMSN 仲介性 2-AG eCB 情報の新たな役割を示している。dMSN が仲介する 2-AG 情報と線条体直接路機能に関する研究は、AUD 治療で有効な新たな治療標的を明らかにすると考えられる。</p>			