

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	23-272	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Forced abstinence from volitional ethanol intake drives a vulnerable period of hyperexcitability in BNST-projecting insular cortex neurons. 自発的エタノール摂取からの強制離脱は BNST へ投射する島皮質神経細胞での過剰興奮性の受攻期を引き起こす			
執筆者			
Taylor A, Adank DN, Young PA, Quan Y, Nabit BP, Winder DG.			
掲載誌			
J Neurosci. 2024; 44(4):e1121232023. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1121-23.2023.			
キーワード			PMID:
慢性エタノール、BK チャネル、島皮質、分界条床核、強制離脱、受攻期			38050120
要旨			
<p>目的: 島皮質(IC)は(外)感覚および内感覚誘発刺激(cue)を統合し、適応的行動応答を実行する下流回路へ情報を伝達している。IC は通常、ストレスや動機付けに関与する領域と関連していて、IC から分界条床核(BNST)への投射は、アルコール使用障害の再燃を引き起こすアルコール禁酒期間の陰性感情行動の出現に関与していることが示唆されている。また、これらの領域はエタノール(EtOH)反復曝露からの離脱期に活動的で、IC 活性は禁酒で観察される BNST の下流情報充進に必要とされている。これらのことから、本研究は BNST へ投射している IC 神経細胞(IC→BNST)のシナプス機能と興奮性に対する慢性自発的 EtOH 摂取とそれに続く強制的離脱(CDFA)の影響について検討を加えた。</p> <p>方法: 雌性 C57BL/6J マウスを使用した。その後、自発的 EtOH 摂取を2ボトル選択法で6週間行い、24時間または2週間の離脱後、脳切片を調製して解析を行った。マウス脳切片での BNST の識別のために、背側 BNST へ tdTomato を注入した。BNST の神経活動(IC→BNST回路)はホールセルパッチクランプ法で解析した。島皮質の遺伝子は <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション法(RNAscope)で検索した。ショ糖自然報酬後の離脱の影響は2ボトル選択法によるショ糖慢性投与で評価した。</p> <p>結果: IC→BNST細胞の内因性発火特性を解析した結果、CDFA 後24時間(CDFA-24h)で、IC→BNST細胞の活動電位発火(APF)が増加したが、これは CDFA 後2週間(CDFA-2w)では見られなかった。対照的に、マウス <i>in vivo</i> 急性 EtOH 曝露(2.5g/kg、腹腔内投与、24時間)や脳切片 <i>ex vivo</i> EtOH 曝露(50 mM、20分間)では IC→BNST細胞 APF での変化はなかった。また、ショ糖慢性投与からの強制離脱でも興奮性での変化はなかった。一方、CDFAによるシナプス特性(興奮性 sEPSC あるいは抑制性 sIPSC)での変化はなかった。CDFA-24hによる IC→BNST細胞 APFの増加には、領域内の BK カリウムチャネル mRNA 発現の減少が伴っていた。対照マウス脳切片での BK チャネルの薬理的操作で、CDFA-24h で観察された神経細胞発火様式が再現された(拮抗薬 paxilline で APF 増加、刺激薬 NS-19504 で APF 減少)。</p> <p>結論: 本研究の結果は、離脱早期で、BNST へ投射している IC の活性を一過性に充進する自発的 EtOH 摂取の特異的作用と、この興奮性の変化には BK チャネル発現の変化が関与していることを示している。本研究は、慢性飲酒後に IC→BNST回路で生じている恒常的可塑性の新たな機序と、さらに、早期禁酒は EtOH 関連行動の治療的介入のための受攻期[一過性の感受性充進期]となることを示唆している。</p>			