

M20190425\_03

アルコール渴望脳回路を捕まえる

[Scripps Research](#) の研究者は、アルコール依存のラットの飲酒欲求を、スイッチの切替えで反転できることを発見した。研究チームは、レーザを使い、特異的神経集団を一時的に不活化し、アルコール渴望行動を逆転することができた。また、身体的離脱症状さえも減らすことができた。

*Nature Communications* に発表された論文のシニアオーサ、[Scripps Research](#) 准教授、[Olivier George](#) は、「この発見は素晴らしい。アルコール消費を促進する神経機構を説明するパズルの新たなピースがあることを意味する」と語っている。

レーザ処置は、直ぐに人間には使えないが、こうしたニューロンの特定が薬剤治療の開発、あるいは、ある種のアルコール依存症の遺伝子治療への扉を開くことになる、と [George](#) は考えている。さらに同氏は、「この神経回路特有の化合物が必要である」と話している。

国立アルコール乱用依存症研究所(National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism)によると、米国では 1510 万人を超える成人がアルコール疾患に苦しんでいる。軽い飲酒からアルコール依存への移行は、脳の信号送信法における根本的变化とともに起こる。こうした信号が、激しい渴望を促進し、多くの人はアルコール消費を減らすことが難しくなる。

研究チームは、アルコール中毒ラットモデルで、飲酒を促進する脳細胞を捕まえようとしてきた。2016 年、有力源の発見が報告された。扁桃体中心核(CeA)と言われる脳の領域のニューロン「集合」、つまり細胞集団である。この発見は脳のマッピングにおける大きな進歩を示すものであるが、研究者はこの集団におけるニューロンの正体の特徴を示す必要があった。

新しい研究で、研究チームは、その集団のニューロンサブセット、副腎皮質刺激ホルモン放出因子(CRF)ニューロンの役割をテストした。[George](#) 研究室は、これらの CRF(corticotropin-releasing factor)ニューロンが、集団の 80%を形成することを見いだした。これらのニューロンが、アルコール渴望の黒幕か?

研究チームは、光遺伝学を使ってこれらのニューロンを調べた。この研究で使用したラットは、光を CRF ニューロンに照射するために光ファイバを外科的にインプラントし

ている。スイッチで切り替えてニューロンを不活性化できるようになっている。

最初に、ラットがアルコール中毒になるまでにどの程度飲むかのベースラインを設定した。ラットは、この点ではほとんど飲まなかった、人間ではグラス一杯のワイン、一杯のビールに相当する。これらのラットがアルコール依存症を確立するのに研究者は、数ヶ月費やした。

次に、研究チームは、アルコールを断ち、ラットの禁断症状を促進した。再びアルコールを与えると、ラットはこれまで以上に飲んだ。扁桃体中心核(CeA)ニューロン集団が活発化し、ラットにもっと飲むように促した。

次に研究者は、レーザーのスイッチを入れて、CRFニューロンを不活性化した。その結果は劇的であった。ラットは直ちに以前のアルコール依存レベルに戻った。飲酒の強い意欲は消えていた。これらのニューロンを不活性化すると、異常な歩行や震えなど、身体的な離脱症状も減少した。

「この多くの専門分野にまたがる研究で、深酒に関わる重要なニューロンのサブセットを特徴付け、標的にし、操作することができた。これは、チームの取り組みである。また、われわれは骨の折れる技術を利用したが、その分野の専門家との協働、適切なツールの利用により、全てが容易に、快適に行われた」と論文の筆頭著者、Giordano de Guglielmo, PhD は話している。

その効果は、可逆的でさえあった。レーザーのスイッチを切ると、またラットは、依存行動に戻った。

基礎科学的視点から、このブレイクスルーは非常に大きい。それは、特殊な、破壊的な行動を促進する脳の回路が明らかにする。Georgeによると、この研究を人間に移す次のステップは、これら特殊CRFニューロンのみを選択的に阻止する方法を見いだすことである。恐らく、新しいものの利用、あるいは膨大な化合物ライブラリの高スループットスクリーニングを利用して同定された化合物の再利用となる。

一方、de Guglielmo は、CRFニューロンが不活性化されるときに影響を受ける脳のシグナリング経路を詳しく調べる計画である。新しい研究は、飲酒の減少がCRFニューロンに関係していることを示している。つまり、そのニューロンが分界条の床核という別の脳領域に投影しているのである。同氏の考えでは、これらニューロンからの別の投影が、アルコール中毒で異なる役割を担っている可能性がある。同氏は、オピオイド中

毒におけるこれら脳の回路の役割を同定することにも関心を持っている。

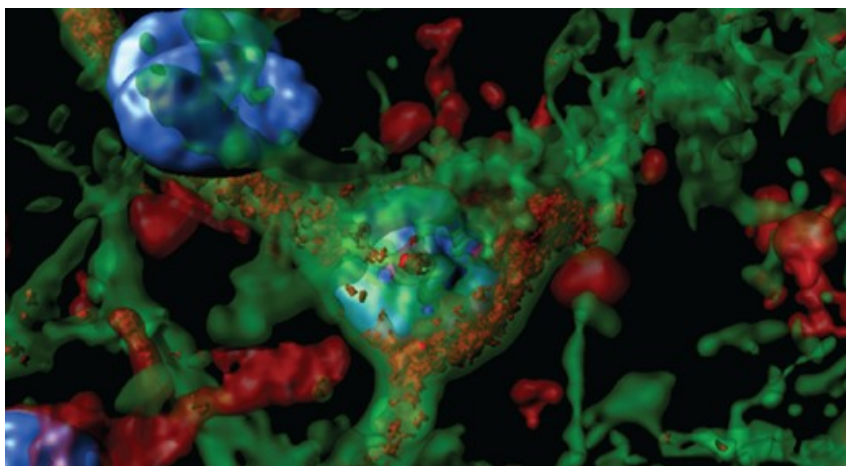


図 1 神経細胞体とブランチの 3D 復元に続く 63 倍共焦点分析。画像は、同じニューロンの eYFP と CRF の例を示している。