

## 研究・調査報告書

報告書番号	担当
229	高崎健康福祉大学薬学部細胞生理化学研究室
<b>題名 (原題/訳)</b>	
Role for mammalian target of rapamycin complex 1 signaling in neuroadaptations underlying alcohol-related disorders. アルコール関連障害の基礎を成す神経適応における哺乳類ラパマイシン標的蛋白質複合体 1 の役割	
<b>執筆者</b>	
Neasta J, Ben Hamida S, Yowell Q, Carnicella S, Ron D.	
<b>掲載誌 (番号又は発行年月日)</b>	
Proc Natl Acad Sci U S A. 107(46):20093-20098 (2010)	
<b>キーワード</b>	
エタノール、中毒、mTOR、側坐核、報酬系	
<b>要 旨</b>	
<p>アルコール中毒は特定の学習や記憶の不応を含んだ慢性的に再発を繰り返す疾患である。セリン・スレオニンリン酸化酵素複合体である哺乳類ラパマイシン標的蛋白質複合体 1 (mTORC1) は蛋白質の翻訳調節を通じて、シナプス可塑性、学習、記憶に関与していることが知られている。我々は仮説として、過剰なアルコール摂取などのアルコール関連行動を生じる要因となる持続的な神経適応に mTORC1 が関与していると考えた。このことを検証する目的で、報酬系に深く関わりを持っている側坐核の mTORC1 に対するアルコールの影響について検討した。</p> <p>本研究の結果で、齧歯類 (ラット・マウス) へアルコールと投与した際、アルコールの過剰な自発的消費によって側坐核の mTORC1 仲介性情報伝達系の活性化が生じていた。また、mTORC1 によって蛋白質の翻訳が調節されている 2 つのシナプス蛋白質である GluR1 (AMPA 受容体 GluR1 サブユニット) と Homer (足場蛋白質) の蛋白質発現レベルが、アルコールを過剰消費したラットとマウスの側坐核で上昇していた。さらに、アメリカ食品医薬品局で承認されている mTORC1 の阻害剤であるラパマイシンは、アルコール中毒モデルラットやマウスで、アルコールによる自発運動増強や場所嗜好性、過剰なアルコール摂取、アルコール探索行動の発現を抑制した。</p> <p>これらの結果は、側坐核の mTORC1 がアルコール飲酒行動の基礎を成す分子機序に関与していることを示唆する。アルコールに対する中毒や依存は、世界中で健康や社会経済に広範な影響を及ぼしているにも関わらず、その薬理的治療法には限界がある。従って、この研究結果は、アルコール乱用や依存の治療としてラパマイシンの様な薬物を使用して mTORC1 情報経路を標的とすることが画期的で有用な治療法となる可能性を提唱するものである。</p>	