

研究・調査報告書

報告書番号	担当
59	高崎健康福祉大学薬学部細胞生理化学研究室
題名 (原題/訳)	
AKT signaling pathway in the nucleus accumbens mediates excessive alcohol drinking behaviors. 側坐核の AKT 伝達系は過剰なアルコール飲酒に関与している	
執筆者	
Neasta J, Ben Hamida S, Yowell QV, Carnicella S, Ron D.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Biol Psychiatry. 70(6):575-852 (2011)	
キーワード	
アルコール使用障害、アルコール乱用、AKT 伝達系、GSK-3、PI3K、側坐核	
要旨	
背景： アルコール使用障害の進展や病態には側坐核 (NAc) での神経適応が分子機序として関与している。我々は、齧歯類 NAc の哺乳類ラパマイシン標的タンパク質複合体 1 (mTORC1) 情報伝達のアアルコールによる活性化がアルコール飲酒行動に関与していることを報告した。mTORC1 経路の上流にあり、mTORC1 の主要な活性化因子として働いているのは AKT キナーゼである。本研究では、アルコール曝露に応答して側坐核の AKT が活性化され、このことがアルコールの過剰摂取に関与している機序であるかどうか検討した。	
方法： 酵素レベルのリン酸化はウェスタンブロット法で測定した。急性曝露実験では、アルコール (2g/kg) をマウスへ腹腔内投与した。飲酒行動についてはラットを使用して 2 ボトル選択条件付け自発投与法で検討した。	
結果： アルコール急性投与、自発投与でのアルコール過剰摂取、アルコール離脱は NAc の AKT 伝達系の活性化を生じた。側坐核の AKT の阻害あるいはその上流活性化因子であるホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ (PI3K) の阻害によってラットで見られた過剰のアルコール摂取は抑制された。	
結論： アルコール曝露に応答した側坐核 AKT 伝達系の活性化は、アルコール飲酒行動に関連する分子機序として重要である。AKT 伝達系の阻害剤は、アルコール使用障害やアルコール乱用に対する治療薬の候補として有望であると考えられる。	