

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	12-237	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
<p>The small G protein H-Ras in the mesolimbic system is a molecular gateway to alcohol-seeking and excessive drinking behaviors.</p> <p>中脳辺縁系の小分子 G タンパク質 H-Ras の機能変化がアルコール探索行動と過剰飲酒行動を生じる情報伝達の発端となる。</p>		
執筆者		
Ben Hamida S, Neasta J, Lasek AW, Kharazia V, Zou M, Carnicella S, Janak PH, Ron D.		
掲載誌		
J Neurosci. 2012;32(45):15849-58.		
キーワード		
アルコール、H-Ras、側坐核、アルコール乱用		
要旨		
<p>目的:アルコール乱用の特徴は、制御することができないアルコール摂取である。過剰なアルコール摂取が生じる機序はいまだに明らかになっていないが、側坐核を含めた中脳辺縁系での異常なシナプス可塑性に由来すると考えられている。小分子 GTP 結合タンパク質である H-ras (GTP 加水分解酵素を内在する) は p21 ファミリーに属し、脳に多く発現していて中枢でのシナプス可塑性や記憶形成で役割を果たしている。中枢での H-ras の活性は、グアニンヌクレオチド交換因子の GRF1 で制御されている。この研究は、側坐核の H-ras が、過剰なアルコール摂取行動に関与している神経適応に関与しているかどうか検討した。</p> <p>方法:ラットとマウスを用い、ヒトでの過剰飲酒に相当する大量アルコール摂取モデルを作成して実験した。エタノールの摂取行動はオペラント自己投与法や 2 ボトル選択オペラント自己投与法で解析した。一部の実験では shRNA での RNA 干渉によって H-Ras の発現を低下させたノックダウン (H-Ras KD) マウスを使用した。</p> <p>結果:マウスへのアルコール (2.5 g/kg) の末梢急性投与で側坐核 H-Ras は活性化され、この変化は投与 24 時間後でも観察された。同様に、ラットのアルコール (20%) 自己投与でも側坐核 H-Ras の活性化が生じた。さらに、アルコールの自己投与で、側坐核 H-Ras の上流でその活性を制御している GRF1 のリン酸化(活性化)が上昇した。一方、側坐核 H-Ras KD マウスのエタノール自己投与は有意に低下した。H-Ras 活性を阻害する FTI-276 (ファルネシル基転移酵素阻害剤) の側坐核への脳内投与 (10、100 ng) で、アルコール摂取量は著しく減少し、アルコール探索行動は抑制された。</p> <p>結論:この研究では、H-Ras は中脳辺縁系でのアルコールの作用発現に関与している中心的な分子であることを示した。H-Ras 情報伝達は、制御された飲酒状態から過剰で強迫的な飲酒へ移行する分子機序で重要な役割を果たしていると考えられる。H-Ras 活性を標的とする処置はアルコール使用障害やアルコール乱用の治療で有効なものとなるであろう。</p>		