

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	15-250	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
<p>The first alcohol drink triggers mTORC1-dependent synaptic plasticity in nucleus accumbens dopamine D1 receptor neurons.</p> <p>初回アルコール摂取で側坐核のドーパミンD1受容体発現神経でのmTORC1に依存したシナプス可塑性の促進が生じる</p>		
執筆者		
Beckley JT, Laguesse S, Phamluong K, Morisot N, Wegner SA, Ron D.		
掲載誌		
J Neurosci. 2016; 36(3):701-13. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2254-15.2016.		
キーワード		PMID:
アルコール、依存、ドーパミン、mTOR、可塑性、側坐核		26791202
要旨		
<p>目的: 若年からの多量の飲酒は、その後の有害な飲酒を生じる危険性を上昇させる。しかし、アルコール摂取の最初の経験が、細胞機能に与える影響は明白ではない。アルコールは腹側被蓋野のドーパミン(DA)神経の発火と側坐核(NAc)でのDA遊離を増加する。NAcのDAは多くの動機付け目標指向行動の発生に関与し、NAcのドーパミンD1受容体(D1R)はアルコールの強化効果、摂取、学習において重要な働きをしている。本研究は、NAcへのDA遊離を生じる初回アルコール曝露が、NAc神経の興奮性シナプス伝達を持続性に变化させるのに十分かどうか検討した。</p> <p>方法: C57BL/6J マウスを用い、NAc組織でのD1R発現の可視化のため、Drd1-Cre/Ail4 マウスを作成し、使用した。マウスのアルコール摂取は、2ボトル選択法(20%アルコール)で行った。初回アルコール摂取後、NAcを分離し解析を行った。シナプス可塑性は、NAc脳切片を用い、電気生理学的に解析した(ホールセルパッチクランプ法)。タンパク質はウェスタンブロット法、RNAはRT-PCR法で測定した。</p> <p>結果: 初めての過量飲酒(FADS: the first alcohol drinking session)で、NAc被殻部のD1R発現神経(NAc-D1R-N)に対する興奮性シナプス伝達の亢進が生じた。この亢進の発現には、D1Rと哺乳類ラパマイシン標的タンパク質複合体1(mTORC1)が必要であった。さらに、FADSでのmTORC1の阻害は、マウスのアルコール消費と、後に続く飲酒期でのアルコール嗜好性を低下させた。mTORC1は、RNAからタンパク質への翻訳で重要な働きをしている。FADSはNAc-D1R-NのmTORC1を活性化し、AMPAサブユニットGluA1と足場タンパク質のHomerのシナプス発現を増加させた。また、NAcのmTORC1を活性化し、シナプスタンパク質のGluA1とHomerのmTORC1に依存した翻訳を促進するにはD1R刺激のみで十分であった。</p> <p>結論: FADS(初回アルコール摂取)は、興奮性シナプス伝達に関与するタンパク質のmTORC1依存性翻訳の亢進を介してD1R発現NAc神経のシナプス可塑性を生じ、このことは、初回アルコール摂取の経験に関連した強化学習を導く。NAcシナプス機能のアルコールに依存したD1R/mTORC1仲介性の増強は、アルコールの強化特性の神経刷り込みを反映しており、そのことで、その後のアルコール摂取が促進されると考えられる。</p>		