

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	17-216	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Anaplastic lymphoma kinase is a regulator of alcohol consumption and excitatory synaptic plasticity in the nucleus accumbens shell. 未分化リンパ種キナーゼはアルコール消費と側坐核殻部の興奮性シナプス可塑性の調節因子である			
執筆者			
Mangieri RA, Maier EY, Buske TR, Lasek AW, Morrisett RA.			
掲載誌			
Front Pharmacol. 2017; 8:533. doi: 10.3389/fphar.2017.00533. eCollection 2017.			
キーワード			PMID:
エタノール、アルコール使用障害、側坐核、自発投与、グルタミン酸、未分化リンパ種キナーゼ(ALK)			28860990
要旨			
<p>目的: 神経精神薬理研究の主要な目標の 1 つに、アルコール使用障害(AUD)に対する治療を進展させる標的の同定・確認がある。受容体チロシンキナーゼである未分化リンパ腫キナーゼ(ALK)は、エタノールや精神刺激薬に対する生化学的、生理的、ならびに行動的応答の調節因子であることが報告されている。ALK 遺伝子は、側坐核(NAc)に発現していて、当初、非ホジキン性リンパ腫未分化大細胞との関連から同定された。ALK は、シナプス構造と神経伝達強度を調節し、神経系の発達と機能で重要な役割を果たしていることが示されている。一方、エタノールは、NAc 殻部中型有棘細胞(NAcSh MSNs)のグルタミン酸(Glu)作動性シナプス(Glu-S)に適応変化を生じる。本研究は、NAc の ALK と Glu-S の AUD 治療標的としての可能性について検討した。</p> <p>方法: ALK 欠損 (ALK^{KO}) マウスを作成して使用した。エタノール(15%v/v)は、を飲料水として投与し、自発摂取をオペラント自己投与法で確立した。NAc 細胞の活性は、脳切片を調製して、ホールセルパッチクランプ法で電気生理的に解析した。</p> <p>結果: ALK^{KO} マウスは、対照マウスと比べて、多量のエタノールを摂取した。Ex vivo 電気生理的解析の結果、ドパミン D1 受容体(D1MSNs)を発現している NAcSh MSNs の興奮性シナプス伝達(自発興奮性シナプス後電流、EPSCs)は、ALK^{KO} マウスあるいは ALK 阻害剤(TAE648)の処置で上昇し、さらに、D1MSNs での誘発電流(evoked EPSCs)の長期抑制(LTD)は低下がみられ、Glu 作動性シナプス可塑性が抑制されていた。オペラント自己投与処置後の対照マウス NAcSh D1MSNs の LTD の程度は、エタノール投与量(0-3 g/kg)と逆相関して抑制され、エタノールは NAcSh LTD を低下させることが示唆された。</p> <p>結論: 本研究の結果は、NAcSh D1MSNs での興奮性伝達の亢進(Glu 作動性シナプス可塑性)とエタノール消費との関連性を示し、さらに、ALK が、これまでにその関連が知られていなかった重要な調節因子であることを同定した。ALK は AUD の治療介入の標的の可能性がある。</p>			