

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	17-222	元高崎健康福祉大学 八田愼一
<b>題名(原題/訳)</b>			
Prosapip1-dependent synaptic adaptations in the nucleus accumbens drive alcohol intake, seeking, and reward. 側坐核の Prosapip1 に依存したシナプス適応はアルコール摂取、探索、報酬効果を誘導する			
<b>執筆者</b>			
Laguesse S, Morisot N, Shin JH, Liu F, Adrover MF, Sakhai SA, Lopez MF, Phamluong K, Griffin WC 3rd, Becker HC, Bender KJ, Alvarez VA, Ron D.			
<b>掲載誌</b>			
Neuron. 2017; 96(1):145-159.e8. doi: 10.1016/j.neuron.2017.08.037.			
<b>キーワード</b>			PMID:
エタノール、アルコール依存、側坐核、樹状突起、mTOR、Prosapip1、			28890345
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> 乱用薬物は、動機、強化、および意思決定に関与する脳回路での正常な学習や記憶を奪い去ると考えられている。学習・記憶過程には、長く持続的なシナプス変化が必要とされ、一部は、樹状突起でのタンパク質の局所的な翻訳に依存している。哺乳類ラパマイシン標的複合体 1 (mTOR1) は、樹状突起でのタンパク質翻訳の伝達因子で、学習・記憶過程やアルコール (Alc) 摂取行動で作用している機序に関与している。しかし、mTOR 情報が Alc 習慣性での大脳皮質シナプスを調節する機序は分かっていない。本研究は、この点について、mTOR1 の下流伝達因子の同定を含めて検討した。</p> <p><b>方法:</b> C57BL/6J 系マウスと神経芽細胞腫 (N2A) 細胞を使用した。エタノール (EtOH) は、慢性間欠的曝露 (EtOH 蒸気、4 日間)、または、2 ボトル選択法 (20%EtOH、8 週間) で投与し、脳切片を調製した。EtOH の自己投与はオペラント条件付け (CPP) で訓練し、Alc 関連行動は条件付け場所嗜好性試験で解析した。側坐核殻部 (NAcSh) への薬物投与はカニューレを介して行った。mRNA は RT-PCR 法で、タンパク質はウエスタンブロット法で、樹状突起の形態はショール分析で解析した。NAcSh の AMAP 受容体活性は、ホールセル電位クランプ法で解析した。</p> <p><b>結果:</b> NAcSh での mTOR1 下流伝達因子を RNA シーケンス解析で検討した結果、spine-associated RApGap (SPAR) に会合する Prosapip1 が同定された。Alc 多量摂取マウスの NAc では mTOR 活性が上昇し、Prosapip1 レベルも上昇した。また、NAc での Prosapip1 過剰発現で F-アクチン含量が増加した。EtOH 摂取あるいは NAc Prosapip1 の RNA 干渉による発現抑制 (shProsapip1) で、マッシュルーム型樹状突起棘が減少し、EtOH と Prosapip1 はマッシュルーム型の形成と安定に貢献していることが示された。NAc 中型有棘神経細胞 (MSN) の電気生理的解析で、shProsapip1 は GluR2 欠損 AMPA 受容体比の指標である電流応答比 (rectification index) を低下させ、Prosapip1 は Glu2A 欠損カリシウム透過性 AMPA 受容体のシナプス局在に働いていることが示唆された。EtOH 自己投与ラット NAc の shProsapip1 で、EtOH 自己投与は低下し、また、報酬効果を示す CPP での Alc 場所嗜好性は低下した。</p> <p><b>結論:</b> 本研究は、mTOR-Prosapip1 を成分とする新たな分子系を同定し、Prosapip1 は樹状突起アクチン細胞骨格の再構成と NAc MSN の樹状突起棘の形態的およびシナプス変化を調節していることを示唆した。さらに、この情報伝達系は Alc 依存性の細胞適応で重要な働きをしていて、Alc の報酬効果や Alc 摂取、探索などの Alc 関連行動を亢進させていることが示唆される。</p>			