

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	12-240	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>		
<p><i>RASGRF2</i> regulates alcohol-induced reinforcement by influencing mesolimbic dopamine neuron activity and dopamine release.</p> <p><i>RASGRF2</i> 遺伝子は中脳辺縁系ドーパミン神経活性とドーパミン遊離を調節することでアルコールの強化作用を制御している</p>		
<b>執筆者</b>		
Stacey D, Bilbao A, Maroteaux M 他 41 名		
<b>掲載誌</b>		
Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(51):21128-21133.		
<b>キーワード</b>		
アルコール、嗜癖性、Ras-GRF2、ERK、中脳辺縁系ドーパミン神経		
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b> 習慣性薬物の強化作用は、腹側被蓋野 (VTA) 中脳辺縁系ドーパミン (DA) 神経の活性状態や、VTA からの腹側線条体や前頭前野への投射に依存している。しかし、DA 神経が習慣性薬物に反応し、活性化される際に働いている遺伝的因子についてはほとんど分かっていない。最近の、アルコール摂取に関する全ゲノム関連メタ分析の結果から、<i>ras</i> 特異的グアニンヌクレオチド遊離因子 2 (<i>RASGRF2</i>) 遺伝子の関連が示された。<i>RASGRF2</i> は、カルシウムに依存した ERK 系の活性化を仲介するタンパク質をコードしている。<i>RASGRF2</i> の生成タンパク質である Ras-GRF2 はカルシウム/カルモジュリン調節性グアニンヌクレオチド交換因子に属し、イオンチャネル受容体からの情報伝達で働いているおり、ERK 系を含めた MAPK 情報伝達系の上流に位置している。エタノールの投与は側坐核での ERK 活性を上昇し、ERK の阻害でエタノールの自己投与が変化することから、ERK 系は薬物で生じる中脳辺縁系での強化過程に関与していることが示唆されている。この研究は、Ras-GRF2 がアルコールによる強化作用を調節し、アルコール摂取行動に影響するか検討した。</p> <p><b>方法:</b> <i>Rasgrf2</i> 遺伝子欠損 (<i>Rasgrf2</i><sup>-/-</sup>) マウスを用い、アルコール摂取行動 (2 ボトル自由選択法) や DA 神経機能 (脳マイクロダイアリス、電気生理的解析) における Ras-GRF2 の役割を解析した。また、IMAGEN 研究 (精神障害に関連する可能性のある衝動性、強化感受性、感情応答の基盤をなす遺伝的および神経生物学的要因を検索する目的で実施された多施設・遺伝-神経画像研究) 参加者なかの青年期の男性 663 名 (平均年齢 14.45 歳) で、報酬効果 (方法: monetary incentive-delay task (金銭動機付け報酬遅延課題)) と脳機能との関連を機能的神経画像法で解析した。</p> <p><b>結果:</b> <i>Rasgrf2</i><sup>-/-</sup> マウスでは、エタノール摂取とエタノール選択行動が低下した。それに伴って、<i>Rasgrf2</i><sup>-/-</sup> マウスの腹側線条体ではエタノールによる DA 遊離が抑制され、さらに、ERK による I<sub>A</sub> カリウム電流阻害の低下を反映して腹側被蓋野の DA 神経興奮性の低下がみられた。青年期男性での機能的神経画像解析では、課題実験での報酬感受性と腹側被蓋野の <i>RASGRF2</i> の変化 (一塩基多型) との関連が示された。</p> <p><b>結論:</b> この研究結果は、アルコールや薬物への嗜癖性の危険因子である報酬感受性と <i>RASGRF2</i> 遺伝子との関連性を示唆している。Ras-GRF2 は中脳辺縁系 DA 神経興奮の修飾を通じた報酬反応の調節で重要な働きをしている。薬物依存の治療戦略として、Ras-GRF2 が関与する Ras-RAF-ERK 系や DA 神経興奮性を選択的に制御することが考えられる。</p>		