

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-154	13-228	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
Disruption of alcohol-related memories by mTORC1 inhibition prevents relapse. mTORC1 の阻害によるアルコール関連記憶の破壊はアルコールに対する欲求を阻止する			
執筆者			
Barak S, Liu F, Hamida SB, Yowell QV, Neasta J, Kharazia V, Janak PH, Ron D.			
掲載誌			
Nat Neurosci. 2013 ;16(8):1111-7. doi: 10.1038/nn.3439.			
キーワード			PMID:
アルコール、欲求、記憶再固定、mTORC1			23792945
要旨			
<p>目的:アルコール依存症患者の多くは、禁酒して最初の 1 年以内に依存症を再発する。再発の原因はキュー(cue)誘導性の薬物に対する欲求である。キュー(合図)はアルコールによって生じるアルコール自体に対する欲求の経験的な強化効果を生じ、依存症再発の可能性を増大させる。従って、キュー誘導性のアルコールに対する欲求の記憶を破壊することで、依存症の再発を阻止することが期待される。記憶はタンパク質合成に依存した記憶再固定過程での想起を通じて再活性化された後、すぐに不安定で消去可能なものになる。一方、mTORC1 はコカイン乱用やキュー誘導性の復元に関係する記憶過程に関与していることが報告されている。本研究は、アルコール関連記憶の再固定に mTORC1 の活性化が必要とされるかどうか、mTORC1 の阻害でアルコール関連記憶を破壊して、再発を阻止できるかどうか検討した。</p> <p>方法:Long-Evans ラットを用いた。飲料水として 20%エタノールを摂取させ、その後、2 ボトル選択法でアルコールの自発摂取を 5 週間訓練した。10 日間の断酒の後、アルコールの臭いと味覚をキューとして条件付け(記憶再活性)を 24 時間行い、その 24 時間後にオペラント箱でのアルコールに対する欲求(記憶再固定)を評価した。タンパク質およびそのリン酸化体はウエスタンブロット法と免疫組織化学的に解析した。</p> <p>結果:アルコール関連記憶の再活性化操作は、ラット扁桃体中心核(CeA)や辺縁前皮質(PrL)と眼窩前頭皮質(OFC)の mTORC1 を活性化(mTORC1 下流の 4E-BP、S6K、S6 のリン酸化の上昇)した。mTORC1 の活性化で、mTORC1 が転写調節に関与するシナプスタンパク質 Arc が扁桃体と内側前頭前皮質(mPFC)で、また GluR1(NMDA 受容体サブユニット)と PSD95(シナプスタンパク質)が扁桃体と OFC で増加した。これらのタンパク質の増加は、mTORC1 阻害剤ラパマイシン(20 mg/kg、腹腔内)の投与で抑制された。さらに、ラパマイシン投与は、記憶再固定でのアルコールの欲求性を低下させた。アルコールの臭いと味覚によるキューは、アルコールに対する欲求の記憶再固定を生じ、この過程はラパマイシン投与で抑制され、抑制効果は記憶再活性化過程から 14 日間持続していた。</p> <p>結論:本研究の結果は、アルコール自体の感覚特性(臭い、味覚)によって引き起こされるアルコール関連記憶の再固定は、選択的に扁桃体と皮質領域の mTORC1 を活性化し、結果としていくつかのシナプスタンパク質量を増加することを示している。さらに、記憶再固定の時期での扁桃体 mTORC1 の阻害はアルコール関連記憶を破壊して、アルコールへの欲求の継続的な抑制をもたらす。mTORC1 経路とその下流の基質はアルコール関連記憶の再固定で重要であり、この経路はアルコール欲求を阻止する新たな治療標的となる。</p>			