

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	16-253	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
<p>mTORC1-dependent translation of collapsin response mediator protein-2 drives neuroadaptations underlying excessive alcohol-drinking behaviors. コラプシン反応媒介タンパク質(CRMP)2 の mTORC1 依存性翻訳は過剰アルコール飲酒行動の基礎を成す神経適応を誘導する</p>			
執筆者			
Liu F, Laguesse S, Legastelois R, Morisot N, Ben Hamida S, Ron D.			
掲載誌			
Mol Psychiatry. 2017; 22(1):89-101. doi: 10.1038/mp.2016.12.			
キーワード			PMID:
アルコール、過剰飲酒、mTORC1、コラプシン反応媒介タンパク質 2 (CRMP-2)、GSK-3β、側坐核			26952865
要旨			
<p>目的: 嗜癖性は、慢性的再発を繰り返す障害で、病的に学習や記憶を障害する。長期記憶の形成の基礎を成す持続的なシナプス可塑性には、樹状突起の新たなタンパク質合成が必要とされる。哺乳類ラパマイシン標的のタンパク質複合体 1 (mTORC1) は、樹状突起の mRNA 翻訳で基本的な役割を果たしており、アルコール飲酒とアルコール関連記憶の再固定化[固定化された記憶は、想起すると一旦不安定になり、その後タンパク質合成依存的な「再固定」過程を通じて再び安定的に脳内に定着する]で働いている機序に関与している。本研究は、mTORC1 がシナプスタンパク質の翻訳を促進して、アルコール飲酒行動に関連する神経適応を媒介しているかどうか検証した。</p> <p>方法: 雄性 Long-Evans ラットと雄性 C57BL/6 マウスを使用した。アルコールは、10%アルコールの継続投与後、20%アルコールを間欠的 2 ボトル選択法で 8 週間投与した。ラットから側坐核を調製し、さらにポリソームとシナプトソームを分画調製した。mRNA は RT-PCR 法で、タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。</p> <p>結果: ラットでの過剰アルコール摂取は、側坐核で mTORC1 の下流標的であるコラプシン反応媒介タンパク質 2 (CRMP-2) のタンパク質翻訳を上昇し、アルコールによる CRMP-2 タンパク質翻訳の増加はラパマイシンで抑制され、mTORC1 依存性であることが示された。CRMP-2 は、神経極性形成、微小管動態、軸索の伸長や退縮などに関与し、微小管に結合して重合を促進する。さらに、アルコール摂取は、CRMP-2 の GSK-3β によるリン酸化を阻害し、CRMP-2 の微小管への結合を増加した。また、ラットへの CRMP-2 阻害剤ラコサミドの投与、あるいはマウス側坐核 CRMP-2 の RNA 干渉による発現阻害で、ラットおよびマウスの過剰なアルコール摂取は抑制された。</p> <p>結論: 本研究の結果は、側坐核の CRMP-2 が mTORC1 と GSK-3β の 2 つの情報伝達経路からの入力を受容する収束点であり、過剰なアルコール飲酒行動を誘導していることを示唆している。側坐核の CRMP-2 は、アルコール曝露や過剰アルコール飲酒行動の基礎を成す神経適応の発達と継続に応答した微小管の重合で重要な役割を果たしていると考えられる。ラコサミドは、FDA から抗てんかん薬として承認されている薬物であり、ラコサミドや他の CRMP-2-微小管阻害剤はアルコール関連疾患の治療で有望である。</p>			