

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-142	B-210	24-207	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Leucine-rich repeat kinase 2 limits dopamine D1 receptor signaling in striatum and biases against heavy persistent alcohol drinking. ロイシンリッチリピートキナーゼ 2 は線条体のドパミン D1 受容体情報を制限し、持続的多量アルコール摂取に対して抑制的に作用する			
執筆者			
da Silva D, Matsui A, Murray EM, Mamais A, Authement ME, Shin JH, Shaw M, Ron D, Cookson MR, Alvarez VA.			
掲載誌			
Neuropsychopharmacology. 2024; 49(5):824-836. doi:10.1038/s41386-023-01731-z.			
キーワード			PMID:
アルコール使用障害 AUD、背内側線条体、LRRK2、ドパミン D1 受容体			37684522
要旨			
<p>目的: 娯乐的飲酒から問題飲酒への移行は、アルコール(Alc)使用障害(AUD)の特徴である。また、AUD の発症が一部の飲酒者であることから、この疾患の発症に関わる危険性と抵抗性(resilience)の因子の存在が推測されている。問題飲酒状態への移行には、線条体のドパミン D1 受容体(D1R)発現神経細胞のシナプス入力と活性での持続する変化が必要とされる。一方、飲酒状態の移行をもたらす脆弱性の生成に関係する分子機序はほとんど分かっていない。パーキンソン病関連タンパク質ロイシンリッチリピートキナーゼ 2(LRRK2)は、線条体で豊富に発現し、シナプスの形成や情報伝達の調節で重要である。不利益な結果や罰負荷にも関わらず一貫した Alc 摂取を示すマウスモデルで、線条体 <i>Lrrk2</i> mRNA レベルと Alc 摂取との相関が報告されている。本研究はマウスを用いて、線条体 D1R 機能と Alc 関連行動への LRRK2 の関与について検討した。</p> <p>方法: D1R 発現細胞特異的 <i>Lrrk2</i> 欠損マウス(D1-<i>Lrrk2</i>-KO)と全身性 <i>Lrrk2</i> 欠損マウス(GL-<i>Lrrk2</i>-KO)マウス、対照マウス(<i>Lrrk2</i>^{loxP/loxP}/Cre-)を使用した。エタノールはマウスへ暗期飲酒法(DID)で4週間投与した。マウスから脳切片を調製して、組織 LRRK2 と c-Fos は免疫組織化学法で、神経活動はホールセルパッチクランプ法で解析した。マウスの Alc 関連行動は、間欠的接近 2 ボトル選択法[自発摂取行動]、オペラント条件付け Alc 自己投与[嗜好性]で、また、行動は自発運動、新奇物体認識試験、正向反射消失試験で評価した。嫌悪抵抗性 Alc 摂取の検討にはキニン含有法と足部電気ショックを用いた。背内側線条体(DMS)の刺激は ChR2 を用いた光遺伝学手法(OPG)で行った。mRNA は qPCR 法で測定した。</p> <p>結果: <i>Lrrk2</i> は DMS の D1R ならびに D2R 発現中型有棘神経細胞(MSN) (D1-MSN、D2-MSN) に豊富に発現していた。D1-MSN の <i>Lrrk2</i> 欠損(D1-<i>Lrrk2</i>-KO)で細胞とシナプスレベルで D1R 情報が亢進(c-Fos 発現増加、発火スパイク閾値の低下、興奮性の亢進)し、Alc 関連行動(自発運動応答と嗜好性)と Alc 摂取が増強された。D1-<i>Lrrk2</i>-KO 脳切片での OPG による DMS の刺激と SKF81297 (D1R 作動薬)処置で、oIPSC 振幅の増加とペアパルス比の低下が見られ、D1R の活性化は顆粒遊離率の増加によることが示唆された。一方、嫌悪抵抗性 Alc 摂取は対照マウスで減少したが、D1-<i>Lrrk2</i>-KO マウスでの減少はなく、罰負荷の影響を受けなかった。</p> <p>結論: 本研究は、D1R 機能と Alc 摂取を調節する線条体 <i>Lrrk2</i> の新たな役割を明らかにした。DMS の D1-MSN での LRRK2 機能の損失は D1R 情報と機能、Alc の強化、罰抵抗性 Alc 消費を亢進する。LRRK2 は Alc の強化効果を抑制し、多量で持続的な Alc 摂取に対して抵抗性を促進することが示唆される。このことから、LRRK2 の薬理的操作は制御出来ない多量 Alc 摂取を減少させる治療方策になると思われる。</p>			