

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	24-208	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Inhibition of ERK1/2 or CRMP2 disrupts alcohol memory reconsolidation and prevents relapse in rats. ラットで ERK1/2 あるいは CRMP2 の阻害はアルコール記憶固定化を抑制し再燃を防止する			
執筆者			
Rahamim N, Liran M, Aronovici C, Flumin H, Gordon T, Urshansky N, Barak S.			
掲載誌			
Int J Mol Sci. 2024; 25(10):5478. doi: 10.3390/ijms25105478.			
キーワード			PMID:
アルコール依存症、記憶想起、記憶固定化、ERK1/2、CRMP2、mTORC1			38791516
要旨			
<p>目的: 誘発刺激 (cue) で誘導されるアルコール (Alc) への渴望で生じる Alc 乱用の再燃は、Alc 依存症治療の主要な課題である。cue 誘発 Alc 記憶の阻害で再燃を抑制できる可能性がある。記憶想起に関して、記憶ではタンパク質合成が必要とされる過程で再統合される前に一時的に不安定になり、その後、その過程の再安定化が進行する。この過程は記憶固定化と呼ばれる。記憶固定過程でのタンパク質合成阻害が Alc 再燃など、記憶の行動的表現を抑制することが示されており、記憶固定化には新規タンパク質生合成が必要であることが示唆されている。樹状突起関連タンパク質の翻訳を統合している mTORC1 は記憶固定で重要であることが報告されている。mTORC1 情報の調節には 2 つの経路、PI3K-AKT と ERK1/2 が関与しているおり、それぞれ Alc などの依存性物質の記憶固定化との関連が示唆されている。しかし、これらの情報経路の Alc 記憶固定化での役割は直接的には検討されていない。本研究は、Alc 自己投与ラットモデルで mTORC1 の 2 つの調節経路、PI3K-AKT と ERK1/2 の記憶固定過程への関与について検討した。</p> <p>方法: Wistar ラットを使用し、Alc 自己投与を、20%エタノール間欠的接近 2 ボトル選択法 (IA2BC) と Alc/ショ糖-オペラント条件付け投与 (臭味-cue) で 9 週間訓練した。記憶想起実験は、IA2BC 後 10 日間の離脱を行い、臭味-cue として Alc とショ糖 (対照) を用い記憶想起と記憶固定を評価した。試験後、脳を採取して解析を行った。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: 臭味-cue による Alc 記憶の想起は扁桃体の ERK1/2 活性化 (リン酸化) を増強したが、一方、PI3K-AKT 経路 (リン酸化) の変化はなかった。GSK3β阻害剤 SB 216763 の投与は、Alc 消費と Alc 嗜好性に影響しなかった。記憶想起後 2 時間で扁桃体 CREB のリン酸化が増加し、Alc 記憶想起は ERK1/2-CREB 情報を活性化し、この経路が Alc 記憶の固定化に関与していることが示唆された。Alc 記憶想起後の ERK1/2 の阻害 (SL-327) で Alc 記憶固定が障害され、再燃の長期に持続する抑制が引き起こされた。mTORC1 の翻訳産物であるコラプシン反応媒介タンパク質 2 (CRMP2) の阻害剤ラコサミドの記憶想起後投与でも再燃の減弱は生じた。SL-327 の投与で扁桃体 ERK1/2 のリン酸化は減少したが、mTORC1 下流効果因子 S6 リボソームタンパク質のリン酸化は増加傾向で、Alc 記憶固定と再燃に対する ERK1/2 阻害効果は mTORC1 活性の変化によるものではないことが示唆される。</p> <p>結論: 本研究の結果は、Alc 記憶の固定過程とその後の Alc 摂取の再燃における ERK1/2 と CRMP2 の役割の重要性について示し、ラコサミドや SL-327 の結果から、それらの阻害は再燃防止のための有効な治療標的であることを示唆している。一方、AKT と GSK3β の情報経路は、この文脈刺激での Alc 記憶想起と記憶固定には関与していないことが示唆される。</p>			