

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	24-234	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>			
The small G-protein Rac1 in the dorsomedial striatum promotes alcohol-dependent structural plasticity and goal-directed learning in mice. マウスで背内側線条体の低分子量 G タンパク質 Rac1 はアルコール依存性構造可塑性と目的指向性学習を亢進する			
<b>執筆者</b>			
Hoisington ZW, Salvi A, Laguesse S, Ehinger Y, Shukla C, Phamluong K, Ron D.			
<b>掲載誌</b>			
J Neurosci. 2024; 44(29):e1644232024. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1644-23.2024.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
アルコール依存、低分子量 G タンパク質、Rac1、線条体、目的指向性行動			38886056
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> アルコール(Alc)使用障害などの依存は、不適切な行動を促進する分子および細胞適応で特徴付けられる。低分子量 G タンパク質(SMG) Ras 関連 C3 ボツリヌス毒素基質 1(Rac1)は Rho GTPase ファミリーに属し、線維状アクチン(F-アクチン)の形成を促進する。アクチンは樹状突起棘の主要な構成成分で、我々は先に、マウスで慢性 Alc が側坐核(NAc)と背内側線条体(DMS)のアクチン構成と樹状突起棘構造を変化させることを見出した。本研究は、これらの NAc と DMS での Alc 依存性構造的適応への関与について検討を加えた。</p> <p><b>方法:</b> 雄性および雌性 C57BL/6J マウスを使用した。マウスへの慢性エタノール投与は 20% Alc 間欠的 2 ボトル選択法で 7 週間行った。処置後、脳を採取して脳組織は免疫蛍光組織化学法で評価した。SMG 活性は、活性型 SMG プルダウンアッセイで測定した。マウスの目的指向性学習は Alc 自己投与をオペラント条件付け法(OSA)で訓練したマウスを使用して、随伴性劣化試験(CDT, contingency degradation test) [応答-結果関連の評価]で解析した。樹状突起分枝は Sholl 分析で、突起棘はスピニングディスク共焦点顕微鏡で解析した。DMS の内因性 Rac1 の阻害は、DMS へ Rac1 優性阻害タンパク質(Rac1-DN)を発現させて行った。タンパク質はウェスタンブロット法で測定した。</p> <p><b>結果:</b> 慢性 Alc 摂取で雄性マウス DMS の Rac1 が持続的に活性化された。対照的に、雄性マウスの NAc と背外側線条体(DLS)や雌性マウス DMS の Rac1 は Alc 負荷で活性化されなかった。DMS で近縁の SMG(RhoA、Cdc42)は Alc で活性化されず、また、中等度の Alc(10%)や自然報酬(ショ糖)で DMS Rac1 活性は増加しなかった。Rac1 情報下流の LIMK とコフィリンは、Alc 負荷でそのリン酸化が増加した。DMS での Rac1-DN の過剰発現で LIMK とコフィリンの Alc 仲介性リン酸化は低下した。Alc 負荷は DMS 中型有棘細胞の樹状突起分枝複雑性(樹状突起長、分枝点数、末端数)を増加した。Rac1-DN 発現で Alc 仲介性 F-アクチン重合が抑制され、これは樹状突起分枝と棘形成の減少と対応していた。OSA/CDT で、Rac1-DN 発現マウスは Alc 関連目的指向性学習の障害を示し、DMS の Rac1 は目的指向性学習で役割を果たしていることが示唆される。</p> <p><b>結論:</b> 本研究は、Alc 摂取は DMS の Rac1 情報を増強して、アクチン動態と神経細胞形態(樹状突起棘成熟)を変化させることと、Alc 依存性目的指向行動を導くことを示した。これらは、DMS の Rac1 は Alc 依存性構造可塑性と学習障害で重要な役割を果たしており、AUD を進行する適応で重要な役割を果たしていることを示唆している。</p>			