

## 論文番号 123

担当

独立行政法人 酒類総合研究所

題名 (原題/訳)

Protein kinase C modulation of ethanol inhibition of glycine-activated current in dissociated neurons of rat ventral tegmental area

ラットの腹側被蓋野の神経におけるグリシン活性化電流のエタノールによるプロテインキナーゼCを通した阻害

執筆者

Tao L, Ye JH.

掲載誌 (番号又は発行年月日)

J Pharmacol Exp Ther. 2002, 300(3):967-75.

キーワード

神経、グリシンレセプター、PKC, PKA, ホールセルパッチクランプ法

要旨

脳は成長期間に特にアルコールに感受性が高い。それらのメカニズムをより明確にするために、本研究では胎児のラットにおいて腹側被蓋野 (ventral tegmental area; VTA) から単離した新鮮な神経におけるエタノールの効果について検討した。エタノールは VTA 神経においてグリシン誘導性の応答を 35% 促進、または 45% は抑制した。さらに、グリシン活性化電流のエタノール誘導性の阻害におけるプロテインキナーゼ C (PKC) とプロテインキナーゼ (PKA) の役割を、ホールセルパッチクランプ法を用いて調べた。エタノール処理はグリシンにより活性化される電流を阻害した。この阻害はエタノールとグリシンが添加される前に神経がエタノールで前処理されたとき促進される。グリシン活性化電流のエタノールによる阻害はエタノール前処理の時間 (1-30 秒) に依存して増加し、30 秒で最大に達した。しかし、この阻害は内部 ATP の欠乏下では観察されなかった。また、PKC 活性化因子である phorbol-12-myristate-13acetate (PMA, 100nM) は有意にグリシン活性化電流を阻害した。chelerythrine や PKC 阻害ペプチドによるブロックはエタノール誘導性の阻害を弱めた。1nM PMA による PKC 部分的活性化はエタノール阻害を促進するが、神経が 100nMPMA で処理された後エタノールの前処理によるエタノール阻害増加は観察されなかった。

以上の結果からエタノールと PKC はグリシンレセプターを抑制する同じ経路を有していることが示唆される。選択的な PKA の阻害剤である H-89 はグリシン活性化の電流やエタノールの阻害を変化させないことから、PKA ではなく PKC の活性化がエタノール誘導性のグリシンレセプターの阻害に寄与していることが示唆される。