

論文番号 175

担当

札幌医科大学 医学部 薬理学講座

題名 (原題/訳)

High ethanol consumption and low sensitivity to ethanol-induced sedation in protein kinase A-mutant mice.

プロテインキナーゼ A 変異マウスでの高エタノール摂取とエタノール誘発性鎮静効果に対する低感受性

執筆者

Thiele TE, Willis B, Stadler J, Reynolds JG, Bernstein IL, McKnight GS

掲載誌 (番号又は発行年月日)

Journal of Neuroscience 20(RC75): 1-6 (2000)

キーワード

プロテインキナーゼ A ノックアウトマウス、アルコール消費量、鎮静効果、細胞情報伝達系

要旨

これまでの *in vitro* および *in vivo* の実験から cAMP 依存性プロテインキナーゼ (PKA) はアルコールに対する急性ならびに慢性細胞応答のいくつかに関与することが示されている。しかし、PKA が自発的なアルコール摂取の調節に関与しているかは不明である。本研究は PKA の  $\text{RII}\beta$  調節部位 ( $\text{RII}\beta$ ) を完全に欠損したノックアウトマウスを用いて、アルコール摂取との関係を検討した。 $\text{RII}\beta$  ノックアウトマウス ( $\text{RII}\beta^{-/-}$ ) では正常マウス ( $\text{RII}\beta^{+/+}$ ) と比較して、6、10、20% (v/v) エタノール溶液の摂取量が増大した。一方、 $\text{RII}\beta^{-/-}$  マウスはショ糖やキニンを含んだ溶液の摂取では正常マウスと差がなかった。正常マウスと比較して、 $\text{RII}\beta^{-/-}$  マウスは、正常マウスと血漿エタノール濃度で差がないにもかかわらず、エタノール誘導睡眠からの回復が早くエタノールの鎮静効果に対して感受性が低かった。最後に、PKA 調節部位の  $\text{RI}\beta$  欠損マウスや PKA 触媒部位欠損マウスでのエタノール摂取は正常と差がみられなかった。このことは、エタノール摂取の増加は ( $\text{RII}\beta$  部位に特異的な現象で) PKA のサブユニット欠損に一般的な現象ではないことを示している。本研究の結果は PKA の  $\text{RII}\beta$  調節部位が自発的なアルコール摂取やアルコール中毒効果に対する感受性を制御していることを示している。