

研究・調査報告書

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 報告書番号 159 | 担当 札幌医科大学医学部薬理学講座 |
| 題名 (原題/訳) $\beta\gamma$ Ddimers mediate synergy of dopamine D2 and adenosine A2 receptor-stimulated PKA signaling and regulate ethanol consumption. G 蛋白質 $\beta\gamma$ 二量体は、PKA 情報伝達を促進する際のドパミン D2 受容体とアデノシン A2 受容体の相乗作用を仲介し、エタノール消費を調節している | |
| 執筆者 Yao L, Arolfo MP, Dohrman DP, Jiang Z, Fan P, Fuchs S, Janak PH, Gordon AS, Diamond I. | |
| 掲載誌 (番号又は発行年月日) Cell 109(6):733-743 (2002) | |
| キーワード エタノール消費、G 蛋白質 $\beta\gamma$ 二量体、ドパミン受容体、アデノシン受容体、プロテインキナーゼ A | |
| 要 旨 エタノールの摂取や薬物中毒によってドパミンの放出が促進されることが知られている。しかし、神経応答や飲酒行動とドパミン性情報伝達系とを結びつけている分子的な機構は良く分かっていない。我々はこの論文で、ドパミン D2 受容体刺激がプロテインキナーゼ A (PKA) の触媒サブユニットである PKA C α の細胞内転移を生じ、CRE によって調節される遺伝子発現を増加することを報告する。同様に、エタノールも PKA 情報伝達を活性化することを示す。それぞれ単独では効果のない濃度のドパミン D2 受容体刺激薬 NPA とエタノールは、両者を組み合わせて NG108-15 細胞に作用させると、相乗的に PKA の細胞膜への転移と CRE 仲介性遺伝子転写を生じた。NG108-15 細胞で、G 蛋白質 $\beta\gamma$ 二量体の機能を抑制する種々の処置—ドパミン D2 受容体遮断薬、アデノシン A2 受容体遮断薬、百日咳毒素、Rp-cAMPs、 $\beta\gamma$ 二量体 dominant-negative ペプチドの過剰発現—は NAP とエタノールの相乗作用を阻止する。特に重要なことは、ラット側坐核への $\beta\gamma$ 二量体阻害ペプチドの過剰発現によって、ラットのアルコール消費が著明に減少することである。これらの結果から、我々は、ドパミン D2 受容体とアデノシン A2 受容体の相乗効果がエタノールに対する過剰反応性をもたらすこと、そして、これらの受容体刺激と関係している G 蛋白質 $\beta\gamma$ 二量体が自発的なエタノール摂取と密接に関係しているという機構を提唱する。 | |