

## 研究・調査報告書

|  |                |
|--|----------------|
| 報告書番号  | 担当             |
| 1 7 7  | 札幌医科大学医学部薬理学講座 |
| <b>題名 (原題/訳)</b><br>Brain steroidogenesis mediates ethanol modulation of GABAA receptor activity in rat hippocampus.<br>エタノールによるラット海馬の GABAA 受容体機能の調節には脳神経ステロイド生成系が関与している  |                |
| <b>執筆者</b><br>Sanna E, Talani G, Busonero F, Pisu MG, Purdy RH, Serra M, Biggio G.   |                |
| <b>掲載誌 (番号又は発行年月日)</b><br>Neurosci. 24(29): 6521-6530 (2004)   |                |
| <b>キーワード</b><br>エタノール、GABAA 受容体、神経ステロイド、視床下部・下垂体・副腎系   |                |
| <b>要 旨</b><br><p>           エタノールと GABAA 受容体との反応は、エタノールが多くの薬理的作用を生じる際の主要な神経化学的機序の 1 つとして長い間考えられてきた。しかし、近年の研究結果で、エタノールによる特定の行動変化や電気生理的作用は、視床下部・下垂体・副腎 (HPA) 系の刺激に由来する神経ステロイドの脳内濃度の上昇によって媒介されていることが示唆された。3<math>\alpha</math>-hydroxy-5<math>\alpha</math>-pregnan-20-one (3<math>\alpha</math>、5<math>\alpha</math>-THP) のような神経ステロイドは GABAA 受容体機能を促進的に調節する強力で効果的な内因性因子である。神経ステロイドは脳で生合成されることから、本研究は、エタノールが神経ステロイド合成と GABAA 受容体機能の両方に影響を与えている可能性について、ラット単離海馬組織を用いて検討した。本報告で我々は、単離海馬切片の錐体細胞 CA1 領域で、エタノールは GABAA 受容体を介した抑制性シナプス後電流 (IPSCs) の電流量と 3<math>\alpha</math>、5<math>\alpha</math>-THP 濃度を増加することを示す。エタノールと同様の効果が神経ステロイド前駆体のプロゲステロン、末梢性ベンゾジアゼピン受容体選択的刺激薬である CB34、あるいは<math>\gamma</math>-ヒドロキシ酪酸によって観察され、これらは全て血液や脳で神経ステロイド形成を増加することが知られているものである。GABAA 受容体を介する IPSC 電流量に関するエタノールの作用は二層性で、GABAA 受容体機能に対する急速で直接的な効果と、神経ステロイドによって仲介されていると考えられる間接的な効果から成る。さらに、エタノールはシナプス前に対する作用によって GABAA 受容体機能に影響しており、これは神経ステロイド形成には依存しない効果である。今回初めて示されたこれらの結果は、エタノールは、HPA 系とは独立して、脳の神経ステロイド生合成を増加させることで GABAA 受容体機能を調節していることを示唆している。この特徴的な調節機序は、エタノールによる特異的な中枢性効果が生じる上で重要な役割を果たしているものと思われる。         </p> |                |