

研究・調査報告書

報告書番号	担当
307	独立行政法人酒類総合研究所
題名 (原題/訳)	
<p>The dopamine D3 receptor is part of a homeostatic pathway regulating ethanol consumption. ドーパミン D3 受容体はエタノール消費を制御する恒常的経路の一部である</p>	
執筆者	
Jeanblanc J, He DY, McGough NN, Logrip ML, Phamluong K, Janak PH, Ron D.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
J Neurosci. 2006 Feb 1;26(5):1457-64.	
キーワード	
ドーパミン D3 受容体、エタノール摂取、RACK1、BDNF1	
要 旨	
<p>筆者らはこれまでにエタノール摂取を阻害する恒常的経路を同定しており、この経路はスカフォールドタンパク質 RACK1 と脳由来神経栄養因子 BDNF1 から構成されていることがわかっている。神経細胞がエタノールにさらされた後、RACK1 は核へと移行し、そして BDNF の発現を増加させる。RACK1 を Tat 融合タンパク質として発現させて BDNF レベルを上昇させた場合、エタノール消費量が減り、逆に BDNF レベルを減少させた場合、エタノール消費量が増えることがわかった。このことから、BDNF 受容体 TrkB の活性化が BDNF のエタノール摂取の制御に必要であること、BDNF の下流の遺伝子産物がエタノール消費量を負に制御していることが予想された。BDNF 受容体 TrkB を阻害すると野生型のマウスで自発的なエタノール消費量が増加するが、BDNF 遺伝子の 1 コピーを欠損したマウス (BDNF^{+/-}) ではこの効果が見られなかった。また、エタノールや RACK1 が媒介する BDNF レベルの増加が背面線条体のドーパミン D3 受容体レベルを増加させることが明らかになった。ドーパミン D3 受容体は BDNF の下流の遺伝子であり、このドーパミン D3 受容体の増加は TrkB 受容体の活性化を介していた。Tat-RACK1 が媒介するエタノール消費量の減少は Trk 阻害剤である K252a やドーパミン D3 受容体選択性アンタゴニスト U-99194A の同時注入によって弱められることが明らかになった。以上より、RACK1 を介した BDNF 経路はドーパミン D3 受容体の発現を増加させ、アルコール消費量の減少を引き起こすことが示唆された。</p>	