

研究・調査報告書

報告書番号	担当
4 5 1	高崎健康福祉大学薬学部細胞生理化学研究室
題名 (原題/訳)	
<p>Nicotine and ethanol activate protein kinase A synergistically via Gi βγ subunits in nucleus accumbens/ventral tegmental cocultures: the role of dopamine D₁/D₂ and adenosine A_{2A} receptors.</p> <p>側坐核・腹側被蓋野細胞の共培養系においてニコチンとエタノールは Gi βγサブユニットを介してプロテインキナーゼAを相乗的に活性化する： ドパミン D₁/D₂ 受容体をアデノシン A_{2A} 受容体の役割</p>	
執筆者	
Inoue Y, Yao L, Hopf FW, Fan P, Jiang Z, Bonci A, Diamond I.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
J Pharmacol Exp Ther. 322(1):23-239 (2007)	
キーワード	
エタノール、ニコチン、Gi βγ、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、依存、乱用	
要 旨	
<p>タバコとアルコールは最も身近な乱用薬物であり、飲酒と喫煙は最も深刻な合併症である。中脳辺縁ドパミン系はニコチンとアルコールの強化に強く関連しているが、しかし、その根底にある細胞情報伝達機序はまだ良く分かっていない。ニコチン性アセチルコリン受容体 (nACh) は腹側被蓋野領域 (VTA) のドパミン神経系に高濃度に発現しているが、側坐核神経系 (NAcb) での発現は少ない。ドパミン D₁ および D₂ 受容体は NAcb 神経系に高濃度に発現していることから、ニコチンは VTA 神経系を活性化し NAcb でドパミン遊離することによって間接的に NAcb 神経系に影響を与えることが考えられる。この可能性を <i>in vitro</i> で検討するため、我々は VTA、NAcb それぞれからの神経細胞の培養と、両方の神経細胞を含む共培養の実験系を確立した。</p> <p>ニコチンは cAMP 応答配列仲介性遺伝子発現を VTA と NAcb の共培養系でのみ増加し、この増加は nACh あるいはドパミン D₁ および D₂ 受容体拮抗薬で抑えられた。さらに、cAMP 応答配列仲介性遺伝子発現を変化させない (活性化閾値以下の) 濃度のニコチン (3 μM) とエタノール (25 mM) を加えた際、共培養系での遺伝子発現は増加した。この増加は nACh、ドパミン D₂ 受容体、あるいはアデノシン A_{2A} 受容体の拮抗薬、Gβγ、プロテインキナーゼ A (PKA) 阻害薬、そしてアデノシンデアミナーゼによって遮断された。</p> <p>本研究の結果は、ニコチンは VTA 神経系を活性化しドパミンの遊離を導き、そして遊離されたドパミンは NAcb 神経系のドパミン D₁ および D₂ 受容体を刺激することを示唆している。さらに、活性化閾値以下の濃度のニコチンとエタノールの組合せは、ドパミン D₂ 受容体とアデノシン A_{2A} 受容体間の相乗作用を通じて NAcb 神経系を活性化した。これらの結果は、Gβγ、アデノシン A_{2A} 受容体、PKA が関与する新しい細胞機序について提示している。そのような機序によって、タバコとアルコールの両方の使用がヒトでの強化効果を亢進させ、(タバコとアルコールへの) 共依存を伸展させる危険性を増加するような長期間の神経的適応を促進するものと考えられる。従って、Gβγ機能、ドパミン D₂ 受容体とアデノシン A_{2A} 受容体間の相乗性、あるいはその両方を阻害する薬物は、過度の喫煙と飲酒を阻止、抑制、改善するものと推測される。</p>	