

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	13-246	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>			
Opposite actions of alcohol on tonic GABA <sub>A</sub> receptor currents mediated by nNOS and PKC activity. nNOSとPKC活性で仲介されている持続性GABA <sub>A</sub> 受容体電流に関するエタノールの相反する作用			
<b>執筆者</b>			
Kaplan JS, Mohr C, Rossi DJ.			
<b>掲載誌</b>			
Nat Neurosci. 2013; 16(12):1783-93. doi: 10.1038/nn.3559.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
アルコール使用障害、小脳、GABA <sub>A</sub> 受容体			24162656
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> アルコール乱用は予防可能な疾病での死亡原因第1位であり、アルコール使用障害(AUD)の50-60%は遺伝的に決定されることが示唆されている。小脳信号処理過程やアルコールへの応答における遺伝的な違いが、AUDの感受性に関係していることが示されているが、機序は分かっていない。小脳がアルコールへ低応答性(LLR)の場合には、一定効果の発現に高用量のアルコールが必要とされるため、AUDの危険性が高まる。小脳顆粒細胞は脳皮質への求心性入力を統合、処理する上で主要な働きをしている。顆粒細胞は一過性のGABA<sub>A</sub>受容体(GABA<sub>A</sub>R)仲介抑制性シナプス後電流(IPSCs)と持続性のGABA<sub>A</sub>R阻害を示す。GABA神経性自発IPSCs(sIPSCs)の発生頻度と持続性GABA<sub>A</sub>R仲介電流の振幅がエタノールで増強される。顆粒細胞GABA<sub>A</sub>Rのエタノールに対する感受性での遺伝的な違いが、小脳LLRとAUDとを関連づける機序となっている可能性があり、本研究はこの点について検討した。</p> <p><b>方法:</b> 表現型で行動的に低感受性でアルコール消費が多いマウス(C57BL/6J)と行動的に高感受性でアルコール消費が少ないマウス(DBA/2J)の系統を使用した。マウス(18-28日齢)から脳切片を調製し、電気生理的にGABA神経性電流を測定した。GABA<sub>A</sub>Rサブユニットと一酸化窒素合成酵素(nNOS)は免疫組織化学法で、NOはNO感受性蛍光色素DAF-FMを用いて測定した。</p> <p><b>結果:</b> アルコールは、小脳顆粒細胞のGABA<sub>A</sub>R仲介性阻害を、DBA/2Jマウスでは亢進し、一方、C57BL/6Jマウスでは抑制するという正反対の作用を生じた。DBA/2Jマウス小脳では広範囲な部分でnNOSの発現が見られたが、一方、C57BL/6Jマウスでの発現は限定された部分であった。また、PKC刺激薬のPMAは、C57BL/6Jマウス小脳でのエタノールによる持続性GABA<sub>A</sub>R阻害の抑制を消失させた。これらの結果から、2系統のマウスで見られた顆粒細胞GABA<sub>A</sub>R仲介性阻害に対するエタノールの相反する効果は、(1)アルコールのnNOS阻害によるGABA遊離の増強、それに続くsIPSC頻度と持続性GABA<sub>A</sub>R電流の振幅の亢進、(2)低レベルのPKC活性と関連したアルコールによるGABA<sub>A</sub>Rと持続性GABA<sub>A</sub>R電流の直接的阻害の2つ作用の均衡によって決定されていることが示された。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果から、エタノールは顆粒細胞GABA<sub>A</sub>R伝達に対して増強あるいは抑制を生じ、遺伝型(本研究ではnNOS発現、PKC活性など)の違いによってエタノール関連行動での表現型の違いが方向付けられていると考えられる。</p>			