

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	14-242	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Altered sedative effects of ethanol in mice with $\alpha 1$ glycine receptor subunits that are insensitive to $G\beta\gamma$ modulation. Gタンパク質 $\beta\gamma$ サブユニットに感受性のない $\alpha 1$ グリシン受容体変異サブユニットを発現したマウスにおけるエタノール鎮静効果の変化		
執筆者		
Aguayo LG, Castro P, Mariqueo T, Muñoz B, Xiong W, Zhang L, Lovinger DM, Homanics GE.		
掲載誌		
Neuropsychopharmacology. 2014; 39(11):2538-48. doi: 10.1038/npp.2014.100.		
キーワード		PMID:
アルコール乱用、グリシン受容体、鎮静効果		24801766
要旨		
<p>目的: アルコール乱用とアルコール依存症は主要な健康問題で、予防が可能な死因の 1 つである。アルコール依存症の治療には、中枢神経系の基本的な機能を調節している膜タンパク質へのアルコールの作用を理解する必要がある。エタノールは、神経細胞膜タンパク質に影響し、その興奮および抑制機能を変える。抑制性グリシン受容体はエタノールに対して高い感受性を有するが、過剰な飲酒をもたらす行動変化を生じる機構への関係は分かっていない。本研究は、この点について検討した。</p> <p>方法: C57BL/6J マウスを用い、$\alpha 1$ グリシン受容体の 385、386 番目のリシンをアラニンに置換した変異サブユニットを遺伝子導入したマウス(KI マウス)を作成した[KI マウスのエタノールに対する感受性は低下し、Gタンパク質 $\beta\gamma$ サブユニット($G\beta\gamma$)との連関が阻害される]。胎生 13-14 日の対照(WT)および KI マウスから脳幹神経(BS)と脊髄神経(SCN)を調製し、in vitro 培養系でエタノールに対する感受性を検討した。また、3-12 週齢のマウスで、エタノールによる行動変化を検討した。解析は、電気生理学、免疫組織学に行い、タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。行動変化は、加速および固定速度ローターロード試験、オープンフィールド試験で解析した。エタノールの鎮静作用は、正向反射で測定した。</p> <p>結果: WT および KI マウスの神経組織と SCN で、グリシン受容体の発現に違いはなかった。KI マウスのシナプス電流の解析では、グリシンによるシナプス伝達は正常であるが、エタノールに対する感受性の低下が示された。さらに、KI マウスの SCN のグリシン誘起性電流は、エタノールと $G\beta\gamma$ による活性化に対して反応しなかった。エタノールによる行動解析では、KI マウスはローターロード試験でエタノールによる歩行障害や驚愕反射を示さなかった。また、鎮静作用濃度のエタノール(3.5 g/kg)による正向反射の消失時間が短縮し、エタノールに対する感受性の低下(~40%)が認められた。</p> <p>結論: 本研究の結果は、エタノールの鎮静効果には $\alpha 1$ グリシン受容体の機能が重要であることを初めて示したものであり、$\alpha 1$ グリシン受容体はエタノールの分子標的であることを改めて支持するものである。エタノールのグリシン受容体への作用が、その後の行動的变化に関連すると思われる。</p>		