

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	14-243	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
<p>Rasgrf 2 controls noradrenergic involvement in the acute and subchronic effects of alcohol in the brain.</p> <p>Rasgrf 2 は脳でアルコールの急性および亜慢性効果に関係するノルアドレナリン性調節を制御している</p>		
執筆者		
<p>Easton AC, Rotter A, Lourdasamy A, Desrivières S, Fernández-Medarde A, Biermann T, Fernandes C, Santos E, Kornhuber J, Schumann G, Müller CP.</p>		
掲載誌		
<p>Psychopharmacology (Berl). 2014; 231(21):4199-209. doi: 10.1007/s00213-014-3562-x.</p>		
キーワード		PMID:
<p>アルコール、Rasgrf2、ノルアドレナリン、セロトニン、α2-アドレナリン性受容体</p>		24737505
要旨		
<p>目的: アルコール中毒は、主要な精神疾患であるが、脳の分子適応機構は不明である。近年の知見として、Ras タンパク質特異的Guanine nucleotide release factor 2 (<i>Rasgrf2</i>) のアルコール依存症での機能的役割が示唆されている。<i>Rasgrf2</i> はカルシウム/カルモデュリン関連Guanine nucleotide exchange factor に属し、様々な細胞内情報伝達経路の調節に関与している。<i>Rasgrf2</i> 欠損マウスでのアルコール摂取は低下し、アルコールに対するドパミン系の応答が消失している。本研究は、脳で <i>Rasgrf2</i> がアルコールの急性および亜慢性効果をどのように調節しているのか検討するため、ノルアドレナリンとセロトニン系に関する効果を解析した。</p>		
<p>方法: C57BL/6 マウスを用い、<i>Rasgrf2</i> 欠損マウス (<i>Rasgrf2</i>^{-/-}) を作成した。急性、亜慢性アルコール処置は、アルコール (3.5 g/kg) を7日間腹腔内投与して行った。最終アルコール投与120分後、脳組織 (側坐核: NAcc、尾状核被殻: CPu、腹側線条体: VTs) を調製した。脳でのノルアドレナリンとセロトニン活性は、in vivo 微小透析法で、RNA 発現はチップ解析と RT-PCR 法で測定した。</p>		
<p>結果: <i>Rasgrf2</i>^{-/-} マウスで、急性・亜慢性アルコール投与後の NAcc と CPu におけるノルアドレナリン応答は低下し、セロトニン応答は消失した。<i>Rasgrf2</i>^{-/-} マウスと対照マウスの VTs で、<i>Rasgrf2</i> と α2-アドレナリン受容体発現の共存がみられた。アルコール曝露後、対照マウスでは β1 アドレナリン受容体発現の低下が観察されたが、<i>Rasgrf2</i>^{-/-} マウスでは低下しなかった。一方、アルコール処置の後、<i>Rasgrf2</i>^{-/-} マウスで β2 と α2 アドレナリン受容体発現が低下したが、対照マウスではこれらの受容体に変化なかった。</p>		
<p>結論: 本研究の結果は、アルコールに対するノルアドレナリン系応答における <i>Rasgrf2</i> の重要性を示唆している。<i>Rasgrf2</i> はシナプス間隙で急性アルコール曝露によるノルアドレナリンとセロトニン遊離を調節している。<i>Rasgrf2</i> と α2 アドレナリン受容体との共存は、<i>Rasgrf2</i> とノルアドレナリン系の密接な連関を示し、<i>Rasgrf2</i> はアルコールに対するノルアドレナリン系の適応応答に関与していると考えられる。</p>		