

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	14-248	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
Sensitization of ethanol-induced place preference as a result of up-regulation of type 1 inositol 1,4,5-trisphosphate receptors in mouse nucleus accumbens. マウスにおけるエタノールによる場所嗜好性の亢進は側坐核 1 型イノシトール 1、4、5-三リン酸受容体の増加によって生じる			
執筆者			
Kurokawa K, Mizuno K, Ohkuma S.			
掲載誌			
J Neurochem. 2014; 131(6):836-47. doi: 10.1111/jnc.12945.			
キーワード			PMID:
エタノール、側坐核、条件付け場所嗜好性試験、1 型イノシトール 1、4、5-三リン酸受容体、FK506			25219476
要 旨			
<p>目的: アルコール依存の進展には、神経伝達物質の代謝、神経伝達物質受容体機能、細胞内情報伝達系、生化学的過程など、様々な神経化学的事象が関与している。それらの中で、細胞内カルシウム濃度の変化は重要な要因となる。イノシトール 1、4、5-三リン酸受容体 (IP₃R) は、細胞内カルシウム濃度を調節している細胞内チャネルとして機能している。1 型 IP₃R (IP₃R-1) は神経型 IP₃R で主要なタイプで、小脳プルキンエ細胞、大脳皮質、海馬、大脳基底核、視床で豊富に発現している。しかし、アルコールによる場所嗜好性(アルコール欲求性の指標)の進展で果たしている IP₃R-1 の役割は良く分かっていない。本研究はこの点について検討した。</p> <p>方法: 雄性 ddY マウスを使用した。エタノールは蒸気吸入で 4 日間投与し、断酒期間に IP₃R-1 発現とエタノールによる場所嗜好性を測定し、その後、側坐核 (NAcc) を採取した。NAcc でのドパミン遊離は <i>in vivo</i> 微小透析法で、タンパク質レベルはウエスタンブロット法で測定した。</p> <p>結果: エタノール投与直後の NAcc における IP₃R-1 タンパク質は増加していたが、一方、断酒 3 日 (Wd3) の時点では正常レベルまで低下していた。Wd3 でのエタノール (2 g/kg) 誘導性場所嗜好性は上昇し、この上昇は IP₃ 受容体拮抗薬 2-アミノフェノキシエタンホウ酸で抑制された。また、Wd3 で、NAcc のカルシニューリン/NFATc4 [IP₃R-1 発現を調節している転写因子] タンパク質レベルは増加した。Wd3 でのエタノールによる条件付けは、IP₃R-1 タンパク質レベルと NAcc でのドパミン遊離を増加させ、この IP₃R-1 タンパク質の増加はカルシニューリン阻害剤 F506 の脳室内投与で消失した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、エタノールによる場所嗜好性の亢進は、NAcc でのドパミン遊離の上昇後、カルシニューリン系を介した IP₃R-1 の発現上昇によるものであることを示している。エタノールは、NAcc でのドパミン遊離を促進し、ドパミン D1 および D2 受容体を介してカルシニューリン機能を亢進し、NFATc4 発現を上昇させる。増加した NFATc4 は IP₃R-1 発現を促進する。増加した IP₃R-1 は細胞内カルシウムレベルを上昇してエタノールによる場所嗜好性(アルコール欲求性)を亢進させると考えられる。</p>			