

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-540	14-255	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
Regulator of G protein signaling 6 is a critical mediator of both reward-related behavioral and pathological responses to alcohol. G タンパク質情報伝達調節因子 6 はアルコールの報酬関連行動と病理的応答の両方で重要な仲介因子として働く			
執筆者			
Stewart A, Maity B, Andereg SP, Allamargot C, Yang J, Fisher RA.			
掲載誌			
Proc Natl Acad Sci U S A. 2015; 112(7):E786-95. doi: 10.1073/pnas.1418795112.			
キーワード			PMID:
アルコール依存症、GPCRs、RGS6、ドパミントランスポーター			25646431
要旨			
<p>目的: エタノールは、NMDA グルタミン酸受容体を介する興奮性神経伝達の低下と GABAA 受容体を介する抑制性神経伝達の亢進を通じて中枢神経抑制薬として作用する。このエタノールの作用は、薬物依存に関係する中脳辺縁系神経回路における神経伝達物質の混乱と(依存に関連する)慢性的な神経適応を生じる。中脳辺縁系の神経伝達物質(ドパミンや GABA)は G タンパク質 (GP) 共役受容体 (GPCR) に結合し、その受容体を活性化する。そのことから、アルコール依存に関与している GPCR の調節過程を明らかにすることは、アルコール依存の新たな治療を開発する上で重要である。GP 情報伝達調節因子 (RGS) は GPCR を介した細胞外情報に対する門番的な役割を果たしている。RGS は依存に関係していると考えられているが、アルコール依存における RGS の役割を検討した研究はない。さらに、RGS の一種である RGS6 が GP には非依存的に活性酸素種 (ROS) に依存した心筋症に関与していることが報告されている。本研究は、RGS6 は GPCR の抑制的調節を介してアルコール探索行動を亢進し、同時に RGS6 は ROS 依存性の肝障害と心筋障害を生じるという仮説について検証した。</p> <p>方法: RGS 欠損マウス (RGS6^{-/-}) を作成し、10-12 週齢で実験を行った。エタノールの摂取量とエタノール報酬効果に対する感受性の検討は、2 ボトル自由選択アルコール消費法で行った。また、心臓と肝臓でのエタノール毒性は、慢性エタノール処置 (5% v/v、2 ヶ月間) 後、組織染色および TUNEL 法 (アポトーシス) で検討した。</p> <p>結果: RGS6^{-/-} ではアルコール摂取とアルコールの報酬効果に対する感受性が低下し、断酒による症状も緩やかであった。RGS6^{-/-} で見られたエタノール消費の低下は、GABAB 受容体遮断薬 (SCH-50911) やドパミン D2 受容体遮断薬 (ラクロプリド) の処置で部分的に回復した。対照的に、ドパミントランスポーターの阻害 (GBR-12909) は RGS6^{-/-} で見られたアルコール消費の低下を対照レベルへ戻した。さらに、RGS6^{-/-} では線条体のドパミン恒常性を調節しているタンパク質 (ドパミン合成酵素、小胞モノアミントランスポーター 2) の遺伝子発現とドパミンレベルが低下していた。このことは、RGS6 はドパミンの生体利用能の基本的調節因子として機能していることを意味している。また、RGS の欠損で、マウスのアルコール摂取による心臓肥大、心筋線維症、脂肪肝、胃腸管バリア障害、エンドトキシン血症に対する防御がみられた。RGS6^{-/-} ではエタノールによる ROS 産生が低下し、心筋細胞のアポトーシスも低下した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、RGS6 はマウスのアルコール探索行動における重要な仲介因子として機能しているという新たな事実を示した。また、心臓、肝臓、消化器でのアルコールによる RGS6 依存性の毒性には、RGS による G タンパク質非依存的な ROS 依存性アポトーシスの亢進が関与している。RGS6 の阻害は、アルコール欲求と禁断症状を低下させ、同時にアルコール依存再燃による心臓と肝臓の障害を阻止する有効な手段となるであろう。</p>			