

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	14-262	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
Oxytocin prevents ethanol actions at δ subunit-containing GABA _A receptors and attenuates ethanol-induced motor impairment in rats. ラットでオキシトシンは δ サブユニット含有 GABA _A 受容体に対するエタノールの作用を阻止しエタノールによる運動障害を軽減する			
執筆者			
Bowen MT, Peters ST, Absalom N, Chebib M, Neumann ID, McGregor IS.			
掲載誌			
Proc Natl Acad Sci U S A. 2015; 112(10):3104-9. doi: 10.1073/pnas.1416900112.			
キーワード			PMID:
アルコール、オキシトシン、GABA、GABA _A 受容体、運動障害			25713389
要旨			
<p>目的: GABA_A 受容体 (GABA_AR) には、α1-6、β1-3、γ1-3、δ、ϵ、θ、π と ρ1-3 の少なくとも 19 種類のサブユニットがあり、GABA_AR はさまざまなサブユニットの組み合わせの 5 量体で機能することが知られている。δサブユニットを含有した GABA_AR (δ-GABA_AR) は、中枢神経系における持続性抑制の調節で重要な働きをしている。さらに、δ-GABA_AR はエタノールの主要な標的であり、エタノールの報酬効果や運動失調作用を仲介している。神経ペプチドのオキシトシン (OT) は、齧歯類でのエタノールの鎮静効果や運動失調に対する耐性の進展を阻止する。さらに、OT はラットでアルコール摂取を減少し、ヒトでアルコール禁断症状とエタノールに対する欲求を低下させる。しかし、これらの OT の作用機序はほとんど分かっていない。本研究はこの点について検証した。</p> <p>方法: Wistar 系ラット (10-12 週齢) を用いた。また、<i>in vitro</i> の実験ではサブユニット構成の異なる GABA_AR を発現させたアフリカツメガエル卵母細胞 (XLO) を用いた。<i>in vivo</i> のラットの実験では、エタノールは 1.5g/kg を腹腔内投与し、OT は 1 μg/μL を側脳室内へ投与し、運動機能をオープンフィールド運動試験、ワイヤぶら下がり試験、正向反射試験で解析した。<i>in vitro</i> の XLO の実験では、30 mM のエタノールあるいは 10 μM の OT を処置して、GABA 刺激による GABA_AR 機能を 2 電極パッチクランプ法で電気生理的に解析した。</p> <p>結果: ラットで、エタノールの投与前に側脳室内へ投与した OT は、エタノールによる鎮静と運動失調を抑制した。XLO で、OT はサブユニット構成が α4β1δ および α4β3δ の GABA_AR でのエタノールによる活性化を完全に遮断した。一方、構成が α4β1 や α4β3 の GABA_AR を発現させた細胞では、エタノールの効果はなかった。このことは、エタノールの効果には δサブユニットの存在が決定的に重要であることを示している。エタノールとは異なる部位で δ-GABA_AR に結合する δ-GABA_AR 選択的的刺激薬 THIP によるラットでの運動失調や XLO での <i>in vitro</i> の効果に対して、OT は影響しなかった。オキシトシンと基本構造が類似しているバズプレシンは、δ-GABA_AR に対するエタノールの効果に影響しなかった。このことは、δ-GABA_AR での OT とエタノール間の特異的相互作用を裏付けている。本研究で用いた XLO にはいかなる OT 受容体も発現していないことから、観察された OT とエタノールの相互作用は、δ-GABA_AR で直接生じていることを示している。</p> <p>結論: 本研究は、OT が OT 受容体を介さずに GABA-エタノール相互作用に対して直接効果を有することを示した初めてのものである。本研究の結果は、OT がエタノールによる運動失調と δ-GABA_AR の機能亢進を選択的に抑制することを示している。この OT の効果は、OT 受容体を介するものではなく、δ-GABA_AR に対する直接作用である。OT によるアルコール摂取、欲求、禁断症状の抑制には、本研究で示した OT の効果が関与していると考えられる。</p>			