

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	15-207	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Glycine receptors containing $\alpha 2$ or $\alpha 3$ subunits regulate specific ethanol-mediated behaviors. $\alpha 2$ あるいは $\alpha 3$ サブユニットから構成されるグリシン受容体はエタノールによる特異的な行動を調節している		
執筆者		
Blednov YA, Benavidez JM, Black M, Leiter CR, Osterndorff-Kahanek E, Harris RA.		
掲載誌		
J Pharmacol Exp Ther. 2015; 353(1):181-91. doi: 10.1124/jpet.114.221895.		
キーワード		PMID:
エタノール、グリシン受容体、 $\alpha 2$ サブユニット、 $\alpha 3$ サブユニット、エタノール嫌悪反応		25678534
要旨		
<p>目的:グリシン受容体(GlyR)は、脳幹や脊髄における主要な抑制性神経伝達物質受容体系であり、中枢神経系に豊富に発現している。マウスの GlyR には、4種類のαサブユニット($\alpha 1-4$)と1種類のβサブユニットがあり、受容体としてはαサブユニットからなる5量体と2つのαサブユニットと3つのβサブユニットから成る5量体がある。エタノールは脳 GlyR 機能を増強し、GlyR$\alpha 1$サブユニットは正向反射のようなエタノールの行動作用のいくつかに関与している。$\alpha 2$と$\alpha 3$サブユニットは、薬物乱用の報酬作用で重要な脳領域である側坐核や扁桃体に豊富に発現しているが、アルコール応答での <i>in vivo</i> における役割は検討されていない。本研究は、$\alpha 2$あるいは$\alpha 3$欠損(KO)マウスを使用してエタノールの行動作用について検討した。</p> <p>方法:$\alpha 2$をコードする遺伝子 <i>Gla2</i>と$\alpha 3$をコードする遺伝子 <i>Gla3</i>のKOマウスを作製した。マウスのエタノール摂取は、2ボトル選択法(24時間自由摂取、24時間隔日摂取、暗期摂取制限)で行った。エタノール摂取行動は1ボトル暗期飲酒法で評価した。エタノールの行動作用は、正向反射、条件付け味覚嫌悪試験、条件付け場所嗜好試験、エタノール急性離脱、ロータロッド、驚愕反応、高架十字迷路で検討した。</p> <p>結果:$\alpha 2$サブユニットあるいは$\alpha 3$サブユニットの欠損は、エタノールによる行動での特異的な変化を生じた。$\alpha 2$欠損マウスでは、エタノール摂取量と24時間自由摂取でのエタノール選択性の低下、エタノールに対する嫌悪行動の上昇が生じた。対照的に、$\alpha 3$欠損マウスでは、エタノール摂取量と24時間隔日摂取でのエタノール選択性、エタノールに対する嫌悪行動の上昇が生じた。エタノールの暗期摂取制限でのエタノール摂取量は、対照(WT)とKOマウスでの違いはなかった。不安緩解行動、運動協調障害、正向反射消失、聴覚驚愕反応に関するエタノールの効果でマウス間の差異はなかった。</p> <p>結論:本研究結果は、$\alpha 2$あるいは$\alpha 3$サブユニットは、自発的なエタノール消費と条件付け嫌悪の進展に関連する <i>in vivo</i> でのエタノールの選択的な効果において重要であることを初めて示した。$\alpha 2$あるいは$\alpha 3$サブユニットを欠損しているマウスでの行動変化は、これまで$\alpha 1$サブユニットを欠損しているマウスで観察されていた効果とは異なっている。$\alpha 2$サブユニットと$\alpha 3$サブユニットはエタノール消費とエタノールに対する嫌悪反応を調節していると考えられ、アルコール摂取を調節する治療標的になるものと考えられる。</p>		