

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	15-215	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>		
GIRK3 gates activation of the mesolimbic dopaminergic pathway by ethanol. GIRK3 はエタノールによる中脳辺縁系ドーパミン経路の活性化を制御する		
<b>執筆者</b>		
Herman MA, Sidhu H, Stouffer DG, Kreifeldt M, Le D, Cates-Gatto C, Munoz MB, Roberts AJ, Parsons LH, Roberto M, Wickman K, Slesinger PA, Contet C.		
<b>掲載誌</b>		
Proc Natl Acad Sci U S A. 2015; 112(22):7091-6. doi: 10.1073/pnas.1416146112.		
<b>キーワード</b>		PMID:
アルコール、過剰飲酒、報酬、腹側中脳、GIRK3、ドーパミン神経		25964320
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b> G タンパク質共役型内向き整流性カリウム(GIRK)チャネルは <math>G_{i/o}</math> 共役受容体の活性化に続く遅い抑制性シナプス後電位を媒介して、神経細胞や心臓細胞、内分泌細胞で細胞膜の興奮性を制御している。神経細胞の GIRK チャネルには3種類のサブユニット(GIRK1-3)が存在し、腹側被蓋野(VTA)のドーパミン作動性神経は GIRK2 と GIRK3 のみを発現している。GIRK チャネルはエタノールによって直接活性化されるが、このことのエタノールによる行動変化での意義はほとんど分かっていない。GIRK3 欠損(KO)マウスでは、行動の上で対照(WT)マウスと大きな違いはみられないが、薬物乱用による神経細胞の活性や可塑性で重要な役割を果たしていることが示唆されている。本研究では、エタノールの細胞性ならびに行動性効果と、さらにエタノール摂取に対する GIRK3 の関与について検討した。</p> <p><b>方法:</b> GIRK3 KO マウスを作成し、エタノール(2 g/kg、腹腔内)を投与後、エタノール代謝を測定した。エタノールによる行動変化は、運動失調(ロータロッド法)、鎮静(正向反射消失)、体温低下、ハンドリング誘発性痙攣を観察して評価した。マウスのエタノール飲酒は、制限アクセス 2 ボトル選択法、連続アクセス 2 ボトル選択法、制限アクセス 1 ボトル法の3種類で行った。GIRK3 チャネル機能は、脳切片でパッチ・クランプ法で解析した。エタノールによる側坐核ドーパミン遊離の変化は、微小透析法で解析した。</p> <p><b>結果:</b> GIRK3 KO マウスは、エタノール代謝や急性エタノールに対する感受性、連続アクセスエタノール飲酒に影響を与えることなく、過剰エタノール飲酒(制限アクセス飲酒)を選択的に増加した。KO マウス VTA への、ウイルスベクターによる GIRK3 の発現は、KO マウスでみられたエタノール摂取の増加を対照(WT)レベルへ回復させた。さらに、KO マウスでは、エタノールによる VTA 神経の活性化と側坐核におけるドーパミン遊離が低下していた。このことは、GIRK3 チャネルの欠損によって、中脳辺縁系ドーパミン作動性神経経路のエタノールに対する応答が減弱していることを示している。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、VTA の GIRK チャネルのサブユニットの構成が、乱用薬物に対するドーパミン神経の感受性を決定する要因であるという考えを支持するものである。さらに、本研究の結果は、エタノールの細胞効果が行動に影響する、すなわち、VTA での GIRK3 発現レベルが過剰なエタノール摂取を調節していることを示している: GIRK3 が多いほど、エタノール飲酒は減少する。</p>		