

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	15-233	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Role of phosphodiesterase-4 on ethanol elicited locomotion and narcosis. エタノールで生じる自発運動と昏睡におけるホスホジエステラーゼ-4 の役割		
執筆者		
Balino P, Ledesma JC, Aragon CM.		
掲載誌		
Neuropharmacology. 2015; 101:271-278. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.10.001.		
キーワード		PMID:
エタノール、PDE4、cAMP、PKA		26449868
要 旨		
<p>目的: エタノールの投与で生じる行動に関する効果は良く知られているが、エタノールの作用に関連している情報伝達系は十分に分かっていない。cAMP 情報伝達系は、エタノールのような乱用薬物への神経生物学的応答に関与していると考えられている。この観点から、cAMP 依存性プロテインキナーゼ (PKA) が、エタノールによるいくつかの行動作用の調節で重要な働きをしていることが示されている。cAMP の細胞レベルは、アデニル酸シクラーゼとホスホジエステラーゼ (PDE) の活性で維持されている。本研究は、エタノールの神経行動的効果における PDE4 [細胞内 cAMP レベルの調節に関与する主要な PDE 亜型] の役割について、選択的 PDE4 阻害薬 Ro 20-1724 を用いて検討した。</p> <p>方法: 雄性 Swiss マウスを用いた。Ro 20-1724 (0~5 mg/kg) は腹腔内投与し、2~8 時間後にエタノール (0~4.0 g/kg) を腹腔内投与した。自発運動の測定は、オープンフィールドチャンバーで行い、コンピュータ-ビデオ追跡システムで解析した。また、対照として、アンフェタミンとコカインによる自発運動の変化について測定した。エタノールの昏睡作用は、正向反射の消失で測定した。マウス脳より大脳皮質、視床下部、海馬、線条体を調製し、PKA の酵素活性は DetectX kit で、基質のリン酸化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: Ro 20-1724 の前処置で、エタノールによる自発運動の促進は Ro 20-1724 の投与量に依存して増強された。エタノールの作用を増強した Ro 20-1724 の用量で、自発運動基礎量での変化はなく、高用量のエタノールによる運動抑制にも影響しなかった。Ro 20-1724 はアンフェタミンあるいはコカインによる自発運動の活性化には影響しなかった。エタノールによる正向反射消失の時間は、Ro 20-1724 の前処置で増加した。この効果は、Ro 20-1724 はフェノバルビタールによる昏睡効果に影響しなかったことから、エタノールの昏睡効果に対して選択的である。さらに、Ro 20-1724 の投与は、大脳皮質、視床下部、海馬、線条体での PKA 基質リン酸化のレベルと PKA 酵素活性を増強した。</p> <p>結論: 本研究結果は、エタノールによる PKA の活性化は、エタノールの自発運動促進作用や昏睡作用の増強に関連していることを示し、エタノールの中樞効果における cAMP 情報伝達系の重要な役割を示唆している。PDE4 や cAMP の細胞レベルは、エタノールの神経行動応答の調節因子として、新たな標的になると思われる。</p>		