

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-154	B-210	16-203	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
<p>G protein-gated inwardly rectifying potassium channel subunit 3 knock-out mice show enhanced ethanol reward. Gタンパク質制御内向き整流性カリウムチャンネルサブユニット3の欠損マウスではエタノールの報酬効果が亢進している</p>			
執筆者			
Tips ME, Raybuck JD, Kozell LB, Lattal KM, Buck KJ.			
掲載誌			
Alcohol Clin Exp Res. 2016; 40(4):857-64. doi: 10.1111/acer.13012.			
キーワード			PMID:
エタノール、GIRK チャンネル、報酬効果、条件付け場所嗜好性試験、恐怖条件付け試験			27012303
要 旨			
<p>目的: エタノールの報酬効果の神経機序は、多くのイオンチャンネルや情報伝達経路が関与する高度に複雑なもので、そのことが解析を難しくしている。エタノールはGタンパク質制御内向き整流性カリウムチャンネル(GIRK)の活性化に関連した情報伝達に影響し、エタノールによるGIRK情報の調節がエタノールの報酬効果に貢献していると推測されている。GIRKはGタンパク質$\beta\gamma$サブユニットで活性化され、細胞が過分極する際の外向きカリウム電流を形成する。一方、エタノールはヒトでのアルコール摂取に匹敵する濃度で、$\beta\gamma$サブユニットに依存しない様式でGIRKを直接活性化する。GIRKは4種類のサブユニットから構成されており、マウスの身体依存や禁断症状とサブユニット3との関連が示されている。しかし、GIRKサブユニット3とエタノールの報酬効果との関係は良く分かっていない。本研究は、この点について検討した。</p> <p>方法: GIRKサブユニット3欠損(GIRK3^{-/-})、ヘテロ接合体変異(GIRK3^{+/-})マウスを作成し実験に用いた。エタノールによるマウスの行動変化は、条件付け嗜好性試験(CPP)、恐怖条件付け試験で検討した。</p> <p>結果: GIRK3^{-/-}およびGIRK3^{+/-}マウスでは、対照(WT)を比べてCPPでのエタノールに対する嗜好性が亢進していた。これらのエタノール嗜好性の変化は、エタノール代謝、エタノールに対する耐性/感受性の違いとは関連していなかった。また、恐怖条件付け試験でGIRK3^{-/-}、GIRK3^{+/-}、WTマウスでの違いがなかったことから、学習能力の違いによるものでもないことが示された。CPPと恐怖条件付け試験での結果の違いは、エタノールの障害効果は、文脈学習(CPPによる学習)に対して選択的に影響し、合図(cue)学習(恐怖条件付け試験)には影響しないことを示している。</p> <p>結論: 本研究の結果は、GIRK3はエタノールの報酬効果で重要な役割を果たしていることを示唆している。GIRKを基礎にした、特にGIRKサブユニットに焦点をあてた治療は、アルコール依存やその再発に対する効果的な処置になるものと考えられる。</p>			