

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	12-202	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>		
Prion protein is a key determinant of alcohol sensitivity through the modulation of N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) activity. プリオンタンパク質は NMDA 受容体活性を調節することでアルコール感受性を決定する重要な因子である		
<b>執筆者</b>		
Petit-Paitel A, Me'nard B, Guyon A, Be'ringue V, Nahon JL, Zsu"rger N, Chabry J.		
<b>掲載誌</b>		
PLoS One. 2012;7(4):e34691.		
<b>キーワード</b>		
アルコール感受性、プリオン、NMDA 受容体		
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b> エタノールに関連した依存性、耐性、欲求などには N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)型グルタミン酸受容体が関与している。一方、プリオンタンパク質(PrP)は脳の広範な部位で発現していて、細胞膜の脂質ラフト(膜タンパク質などが集積している部位)に存在している膜結合 GPI アンカータンパク質(glycophosphatidylinositol で細胞膜につなぎ止められているタンパク質)の一つである。異常型 PrP の発現は致死的な神経変性疾患「プリオン病」をもたらす。NMDA 受容体機能と PrP との関連が示唆されており、この研究では、エタノールに対する行動変化の感受性や耐性に PrP の関与があるかどうか検討した。</p> <p><b>方法:</b> PrP ノックアウトマウス(PrP<sup>-/-</sup>)、PrP 過剰発現マウス(tga20)、対照マウス(WT)を用いた。</p> <p><b>結果:</b> エタノール(2.4 g/kg)による鎮静作用に対するマウスの感受性では、PrP<sup>-/-</sup>は WT より感受性が高く、反対に tga20 での感受性は低下した。海馬切片での NMDA 受容体仲介興奮性シナプス後電位はエタノールによって抑制され、この抑制反応には耐性が生じる。PrP<sup>-/-</sup>での耐性の進展は WT よりも遅かった。さらに、エタノールに対する耐性の発現には、Src チロシンリン酸化酵素に依存した細胞内情報伝達経路の活性化が関係しており、その活性化に PrP が必要であることが分かった。エタノールによる海馬の脂質ラフトの変化では、エタノールは WT でラフト関連タンパク質の急速で一過性の再配列を生じたが、PrP<sup>-/-</sup>での変化はなく、PrP 依存性情報伝達と脂質ラフトとの機構的な連関が考えられた。</p> <p><b>結論:</b> シナプス結合部位での局在を考えると、PrP はシナプス機能に重要な関与をしている。PrP はエタノール曝露に応答したシナプス NMDA 受容体機能の調節で、これまで知られていなかった生理的な役割を果たしており、PrP はアルコール障害の治療で新たな標的となるかもしれない。</p>		