

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	16-218	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Ethanol-induced motor impairment mediated by inhibition of $\alpha 7$ nicotinic receptors. エタノールによる $\alpha 7$ ニコチン受容体の阻害を介した運動障害		
執筆者		
McDaid J, Abburi C, Wolfman SL, Gallagher K, McGehee DS.		
掲載誌		
J Neurosci. 2016; 36(29):7768-78. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0154-16.2016.		
キーワード		PMID:
エタノール、嫌悪、運動障害、ニコチン受容体、プロテインキナーゼ A、ロータロッド試験		27445152
要旨		
<p>目的:ニコチンとエタノールは、最も共通に乱用されている物質で、一方への習慣性はもう一方での類似の習慣性を増加させる。エタノールによる鎮静や運動失調は、ニコチンの投与で低下することが示されており、ニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)は運動調節回路にも関与している。$\alpha 7$nAChRは、$\alpha 7$サブユニット5つで構成される神経型nAChRである。$\alpha 7$nAChR欠損マウスでは、エタノールによる運動効果に変化する。$\alpha 7$nAChRは、背外側被蓋野(LDTg)に多く発現していて、LDTgは視床背内側(MDT)の運動中継センターへの投射を通じて運動能力に貢献している脳幹のコリン作動センターである。これらのことから、$\alpha 7$nAChRに関連した細胞機序がエタノールによる運動失調作用に関係していることが考えられる。本研究は、この点について検討した。</p> <p>方法:雄性Sprague Dawley系ラットを使用した。LDTgを含む脳切片を調製し、$\alpha 7$nAChRによる活性化は電気生理学的に解析した。LDTg細胞は免疫組織化学法で確認した。エタノールによる運動効果に対する$\alpha 7$nAChRの影響は、$\alpha 7$nAChRの脱感作を阻害する選択的修飾薬PNU12059を側脳室またはMDTへ留置したカニューレを介して投与し、15分後エタノール(1 g/kg、腹腔内)を投与して、ロータロッド法で検討した。タンパク質は免疫ブロット法で測定した。</p> <p>結果:脳切片を用いた実験で、エタノール(25 mM)はLDTg神経細胞の$\alpha 7$nAChR誘導性電流を抑制した。このエタノールの$\alpha 7$nAChRに対する抑制効果は、プロテインキナーゼ(PK)Aの阻害薬Rp-cAMPsと刺激薬Sp-cAMPsを用いた実験から、cAMP/PKA情報伝達の低下を介していることが示された。さらに、PNU12059の投与は、$\alpha 7$nAChRに対するエタノールの調節作用を消失させた。これらの結果は、エタノールはPKA依存性の受容体脱感作の亢進を介して$\alpha 7$nAChR応答を阻害していることを示唆している。エタノールはグルタミン酸神経末端のシナプス前$\alpha 7$nAChRでのニコチンの効果を抑制した。<i>In vivo</i>でのPNU12059の投与は、エタノールによる運動失調を減弱した。また、ラットへのエタノールの投与で、LDTgの$\alpha 7$nAChRセリン残基のリン酸化が低下した。</p> <p>結論:本研究の結果は、$\alpha 7$nAChRはエタノールの運動失調効果の仲介因子として重要であることを示している。$\alpha 7$nAChRの阻害は、PKAに依存した受容体のリン酸化の低下によるものであり、このことは細胞情報伝達の間接的な調節で生理的な効果がもたらされていることを示唆している。</p>		