

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	17-247	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
<p>Adenylyl cyclase 1 is required for ethanol-induced locomotor sensitization and associated increases in NMDA receptor phosphorylation and function in the dorsal medial striatum.</p> <p>アデニル酸シクラーゼ 1 はエタノール誘発性運動感作に必要とされ背内側線条体の NMDA 受容体のリン酸化と機能に関連している</p>		
執筆者		
Bosse KE, Oginsky MF, Susick LL, Ramalingam S, Ferrario CR, Conti AC.		
掲載誌		
J Pharmacol Exp Ther. 2017; 363(2):148-155. doi: 10.1124/jpet.117.242321.		
キーワード		PMID:
エタノール、アデニル酸シクラーゼ 1 (AC1)、NMDA 受容体、線条体、運動感作、神経適応		28838956
要旨		
<p>目的: エタノールによる運動感作[運動活動の亢進]は、エタノール(EtOH)の自己投与に関与している線条体報酬系の持続的神経適応を表している。行動感作のような、慢性 EtOH 摂取への神経適応応答には NMDA 受容体(NMDAR)の動員が関係している。EtOH は、背内側線条体(DMS)の(NMDAR のサブユニットである)GluN2B を含んだ NMDAR (GluN2B-NMDAR)の機能と、プロテインキナーゼ A (PKA)に依存した経路を介した GluN2B-NMDAR のリン酸化を亢進する。EtOH による PKA 基質のリン酸化は、部分的に、アデニル酸シクラーゼ 1 (AC1)によって仲介されており、AC1 は背側線条体に豊富に発現している。AC1 は、EtOH による DMS 神経適応の情報伝達上流で機能している仲介物であると考えられ、本研究は、AC1 活性と EtOH による運動感作や DMS の GluN2B-NMDAR 適応との関連について検討した。</p> <p>方法: C57BL/6 マウス(WT)と AC1 欠損マウス(AC1KO)を用いた。運動活性は、赤外線ビームを利用した Opto-M3 運動量モニターで解析した。EtOH による急性運動活性は、EtOH 2.0 g/kg (a-EtOH: acute-EtOH)を投与して解析した。また、マウスへ EtOH 2.5 g/kg を腹腔内に 10 日間した (EtOH 反復投与)後、EtOH (2.0 g/kg)投与 (c-EtOH: challenge-EtOH)による運動活性を解析した。運動活性測定後、脳組織を調製し、タンパク質発現を免疫プロット法で測定した。また、DMS の神経伝達については脳切片を調製して電気生理的に解析した。</p> <p>結果: a-EtOH 後の運動活性で、AC1KO と WT、あるいは、AC1 阻害剤 NB001 (10 mg/kg) 処置による違いはなかった。しかし、c-EtOH では、WT で観察された運動活性の感作が、AC1KO や NB001 処置マウスでは生じなかった。WT の EtOH 反復投与で、DMS での Glu2B のリン酸化レベルと GluN2B-NMDAR 神経が増加した。一方、AC1KO や NB001 処置は、EtOH による DMS での GluN2B-NMDAR のリン酸化と NMDAR 神経伝達の増加を抑制した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、EtOH による運動感作では線条体 AC1 情報伝達が重要な役割を果たしていることを示唆し、また、GluN2B 含有 NMDAR は AC1 の重要な標的であることを示している。</p>		