研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-210		21-258	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Presence of ethanol-sensitive and ethanol-insensitive glycine receptors in the ventral tegmental area and prefrontal cortex in mice.
マウスの腹側被蓋野と前頭前皮質におけるエタノール感受性と非感受性グリシン受容体の存在

執筆者

Araya A, Gallegos S, Viveros R, San Martin L, Muñoz B, Harvey RJ, Zeilhofer HU, Aguayo LG.

掲載誌

Br J Pharmacol. 2021; 178(23):4691-4707. doi: 10.1111/bph.15649.

キーワード	PMID:
アルコール、グリシン受容体、前頭前皮質、腹側被蓋野、報酬系	34378188

要　旨

目的：主要な抑制性受容体であるグリシン受容体（GlyR）は、α1 およびβサブユニットで構成され、ホモ 5α、ヘテロ 2α-3βあるいは 3α-2β 5量体を形成する。これらの受容体は主として脊髄と脳幹に存在し、エタノール（10-100 mM）によって活性化される。しかし、高次の中枢神経系領域での GlyR の存在、構成、エタノール感受性については良く分かっていない。本研究は、脳報酬系の 2 つの領域、腹側被蓋野（VTA）と前頭前皮質（PFC）の GlyR サブユニットの構成とエタノール感受性について検討した。

方法：α2 欠損（α2-KO）マウス、α1 変異（α1-KI）マウス［KK385-386AA］、C57BL/6J マウス（WT）使用した。マウスから調製した脳切片と、PFC と VTA から分離した神経細胞で、神経活動はパッチクランプ法で電気生理学的に解析した。脳組織は免疫組織化学法（IHC）で解析し、タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。

結果：タンパク質発現と IHC の結果から、PFC と VTA で同じレベルのαおよびβサブユニットが検知され、脳切片および分離神経細胞の電気生理学的解析からグリシン活性化電流が認められた。また、グリシンに対する GlyR の感受性は VTA と比べて PFC で低かった。ピクロトキシンは全ての種類の GlyR を阻害するが、ホモ 5 量体受容体を優位に阻害することが知られている。PFC と VTA のグリシン活性化電流のピクロトキシンによる阻害は部分的であり、このことから、両領域で発現しているのはヘテロαβ受容体であることが示された。G タンパク質 Gβγは GlyR α1 細胞内ループと相互作用してグリシン活性化電流を亢進する。GTP-γ-S は VTA のグリシン活性化電流を増強したが、しかし、PFC では効果がなく、PFC GlyR で発現しているのはα1 サブユニットではなく、α2 とα3 サブユニットであることが示唆される。VTA の GlyR はエタノール（1-5 mM）で亢進されたが、PFC でのエタノールの効果はわずかであった。また、WT とα2-KO マウスの VTA GlyR はエタノールで増強されたが、α1-KI マウスの神経細胞 GlyR ではエタノールによる増強は認められなかった。

結論：本研究は、2 つの中脳辺縁系領域（VTA と PFC）の神経細胞は、サブユニット構成の違いに関連した、機能的に異なる GlyR を発現していることを示した。VTA は主としてエタノール感受性のα1 含有受容体を発現していて、エタノールの嗜癖性性質で重要であることが示唆される。対照的に、PFC GlyR はエタノールによる亢進が見られないことから、PFC のエタノール非感受性 GlyR は、主としてα2/α3/α4 サブユニットを含有していることが示唆される。