

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	15-244	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>			
Both genetic deletion and pharmacological blockade of lysophosphatidic acid LPA <sub>1</sub> receptor results in increased alcohol consumption. リゾホスファチジン酸 LPA <sub>1</sub> 受容体の遺伝子欠損処置や薬理的阻害はアルコール消費の増加を生じる			
<b>執筆者</b>			
Castilla-Ortega E, Pavón FJ, Sánchez-Marín L, Estivill-Torrús G, Pedraza C, Blanco E, Suárez J, Santín L, Rodríguez de Fonseca F, Serrano A.			
<b>掲載誌</b>			
Neuropharmacology. 2015; 103:92-103. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.12.010.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
エタノール、リゾホスファチジン酸、LPA <sub>1</sub> 受容体、嗜好性、Ki16425			26700247
<b>要 旨</b>			
<p><b>目的:</b> リゾホスファチジン酸(LPA)は、細胞膜リン脂質からの合成や血中脂質の酵素分解によって生成するリゾリン脂質の1種で、G蛋白質共役型受容体であるLPA<sub>1-6</sub>を介して細胞内情報を発現する。最近、情動行動や動機付け行動の調節でのLPAの関与が示唆されているが、アルコール乱用に伴う行動変化におけるLPA/LPA<sub>1</sub>情報伝達の関与は分かっていない。本研究は、LPA<sub>1</sub>の遺伝子欠損処置や薬理的遮断がアルコール消費にどのように影響するか検討した。</p> <p><b>方法:</b> LPA<sub>1</sub>欠損(maLPA<sub>1</sub>-null)マウスを用いた。LPA<sub>1</sub>の薬理的遮断の実験には、対照(WT)マウスとWistar系ラットを使用した。動物の自発的エタノール消費は、2ボトル自由選択法で評価した。エタノールの麻酔/鎮静効果は、睡眠時間(正向反射の消失)で測定し、不安行動は高架十字迷路で解析した。マウスから大脳皮質切片を調製し、グルタミン酸関連遺伝子(mGlu3/5受容体、NMDA受容体サブユニット、AMPA受容体サブユニット、グルタミン酸トランスポーターEAAC1など)の変化はRT-PCR法で解析した。</p> <p><b>結果:</b> 2ボトル自由選択法の解析で、LPA<sub>1</sub>欠損マウスは、WTマウスと比べて、アルコールへの嗜好性が高かった。雄性LPA<sub>1</sub>欠損マウスでは、3日間のアルコール離脱後のエタノール摂取が増加し、急性エタノール投与後の睡眠時間は減少した。さらに、LPA<sub>1</sub>欠損マウスは、WTマウスより多くの不安行動を示した。WTマウスとラットへのLPA<sub>1</sub>遮断薬Ki16425の投与で、エタノール消費が増加したが、一方、LPA<sub>1</sub>欠損マウスへの投与ではアルコール摂取の変化はなかった。さらに、LPA<sub>1</sub>欠損マウスでは、アルコールを曝露した齧歯類で観察されるのに類似した、前頭前皮質のグルタミン酸伝達関連遺伝子発現の著しい減少がみられた。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、LPA/LPA<sub>1</sub>情報伝達系はアルコール依存に関連していることを示唆している。LPA<sub>1</sub>の薬理的な制御は、アルコール依存症の研究や治療の新しい標的になると考えられる。また、maLPA<sub>1</sub>-nullマウスは、過剰なアルコール摂取に対して遺伝的に脆弱性を示す新たな動物モデルとして有効である。</p>			