

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	15-256	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Role of phosphodiesterase-4 on ethanol elicited locomotion and narcosis. エタノールで生じる自発運動と催眠に関するホスホジエステラーゼ-4 の役割		
執筆者		
Baliño P, Ledesma JC, Aragon CM.		
掲載誌		
Neuropharmacology. 2016; 101:271-8. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.10.001.		
キーワード		PMID:
エタノール、ホスホジエステラーゼ-4 (PDE4)、cAMP、PKA		26449868
要旨		
<p>目的: cAMP 情報伝達系は、エタノールの薬理的効果を調節する因子として重要である。最近の研究では、エタノールの <i>in vivo</i> の投与で、薬物乱用への応答行動に関与しているいくつかの脳領域で、cAMP-依存性プロテインキナーゼ (PKA) の活性化が生じることが示されている。しかし、エタノールによる cAMP-PKA 経路の活性調節の機序は良く分かっていない。cAMP の細胞レベルは、合成酵素のアデニル酸シクラーゼと分解酵素のホスホジエステラーゼ (PDE) の活性で維持されている。PDE ファミリーの中で、細胞内 cAMP レベルの調節に主として関与しているのは PDE4 である。本研究は、エタノールの神経行動的効果の発現における PDE4 の役割について検討した。</p> <p>方法: 雄性 Swiss マウスを用いた。PDE4 阻害剤 Ro 20-1724 (0-5g/kg) は腹腔内投与し、投与後 (1-8 時間後)、エタノール (2.5 g/kg) を腹腔内投与した。エタノール投与 2 時間後、脳組織 (前頭前皮質、海馬、視床下部、線条体) を調製し、PKA のタンパク質発現と基質のリン酸化はウエスタンブロット法で解析した。PKA 酵素活性は、DetectX[®] PKA 活性キットで測定した。エタノールによるマウスの行動変化については、自発運動と正向反射消失 (LORR) 時間を測定して解析した。</p> <p>結果: Ro 20-1724 の前処置で、エタノールによる自発運動促進効果の増強が見られた。エタノールの効果を増強する Ro 20-1724 の濃度では、基礎運動量に影響はなく、高濃度のエタノールによる運動活性の抑制に対しても影響はなかった。また、Ro 20-1724 は、エタノールによる LORR の時間を増加した。Ro 20-1724 の効果は、エタノールによる催眠作用に選択的で、Ro 20-1724 はフェノバルビタールによる催眠には影響しなかった。さらに、Ro 20-1724 は、エタノールによる PKA 活性の上昇をさらに増強した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、エタノールによる PKA の活性化を修飾する処置 (本研究では PDE4 阻害剤投与) は、エタノールの神経行動的応答の発現を制御する上で重要であることを示している。cAMP 情報伝達系は、エタノールの中枢神経系に対する効果発現で重要な役割を果たしている。</p>		