

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	16-243	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
Kv7 channels in the nucleus accumbens are altered by chronic drinking and are targets for reducing alcohol consumption. 慢性飲酒で側坐核 Kv7 チャネルは変化しアルコール消費を減少させるための標的となる			
執筆者			
McGuier NS, Griffin WC 3rd, Gass JT, Padula AE, Chesler EJ, Mulholland PJ.			
掲載誌			
Addict Biol. 2016; 21(6):1097-1112. doi: 10.1111/adb.12279.			
キーワード			PMID:
アルコール、Kcnq、Kv7 チャネル、側坐核、レチガビン、SUMO 化			26104325
要旨			
<p>目的: アルコール使用障害(AUD)は、主要な公衆衛生上の問題であり、大きな社会的、経済的負担になっている。アメリカ食品医薬品局(FDA)が現在 AUD の治療に承認している薬物治療は、有害な副作用があり、治療効果が一部の患者に限られている。そのため、AUD の効果的な薬物治療を見出すことが必要とされる。最近の知見で、抗けいれん薬が AUD の治療に対して有効な薬物となる可能性が示されており、それらのなかで、K チャネルを標的とした化合物とアルコール依存との関係が指摘されている。Kv7 チャネルは、神経機能と行動に関するアルコールの作用標的であることが報告されており、本研究は、生物情報科学[Bioinformatics: 生物学と情報学を融合して生命現象を解析する学問領域]を用いて、アルコール関連行動への Kv7 チャネルの関与の程度について検討した。</p> <p>方法: Wistar ラットを用い、アルコールは間欠的 2 ボトル選択法(エタノール 20%(v/v))で投与した。FDA 承認抗けいれん薬である Kv7 チャネル開口薬レチガビンは、ラットへ腹腔内(2.5-7.5 mg/kg)または脳室内(2.5-10 ng)に投与した。けいれんに対する感受性は、K チャネル阻害薬 XE-991 (2 mg/kg)を投与して検討した。Kv7 チャネルの SUMO(低分子ユビキチン様タンパク質)付加反応は、VIVAbind SUMO kit を用いて解析し、タンパク質レベルはウエスタンブロット法で測定した。アルコール関連行動に関連する遺伝子は、GeneWeaver ソフトウェアを使用して生物情報学的に検索した。</p> <p>結果: 生物情報学的検索から、齧歯類において Kv7 チャネルをコードしている遺伝子(<i>Kcnq2/3</i>)がアルコール消費、嗜好性、許容性と関連していることが示された。末梢あるいは側坐核へのレチガビンの投与でアルコール摂取は低下した。レチガビンによるアルコール摂取量の低下は、摂取量の低いラットのグループよりも、高いグループで顕著であった。また、持続的自発飲酒ラットでは、XE-991 によるけいれん誘発効果に対する感受性が亢進していた。長期飲酒は、Kv7.2 の側坐核細胞膜マイクロドメインでの輸送に影響を与え、また、Kv7.2 の SUMO 化を低下させた。Kv7.2 のマイクロドメイン輸送の変化は、SUMO 化の低下によって生じていると推測される。</p> <p>結論: 本研究の結果は、エタノール摂取調節への <i>Kcnq2/3</i> の関与と、長期の飲酒で Kv7 チャネルの神経適応(マイクロドメインでの局在変化、SUMO 化低下)が生じることを示している。また、レチガビンは AUD の効果的な薬物治療薬であり、Kv7 チャネルは過剰な飲酒を軽減する新たな治療標的となることを示している。</p>			