

研究・調査報告書

報告書番号 179	担当 札幌医科大学医学部薬理学講座
題名 (原題/訳) Regional and cellular expression of CYP2D6 in human brain: higher levels in alcoholics. ヒト脳の各領域ならびに細胞レベルでの CYP2D6 の発現について: アルコール依存症者での (CYP2D6 の)高発現	
執筆者 Miksys S, Rao Y, Hoffmann E, Mash DC, Tyndale RF	
掲載誌 (番号又は発行年月日) J Neurochem 82(6):1376-1387 (2002)	
キーワード アルコール依存症、チトクローム P450、CYP2D6、代謝	
要 旨 <p>チトクローム P450(CYP)2D6 は肝臓、脳、その他の肝臓以外の組織で発現していて、中枢神経に作用する薬物や毒素の代謝を行っている。エタノールがラット脳で CYP2D 酵素を誘導することから、我々はヒトアルコール依存症者の脳で CYP2D6 の発現が高く、そのことがエタノールの脳での毒性発現に関与しているものと考えた。そこで我々は脳の各領域と細胞における CYP2D6 の mRNA と蛋白レベルの発現について RT-PCR、Southern blot、slot blotting、immunoblotting、そして免疫組織化学で検討した。</p> <p>脳の 13 領域で、CYP2D6 の平均 mRNA と蛋白質発現との間で有意な相関が認められた。CYP2D6 の発現は 13 の脳領域で、対照(非アルコール依存症者、n=5)と比べてアルコール依存症者(n=8)で有意に高かった。海馬では CA1-3 の錐体細胞や歯状回の顆粒細胞で発現が多く見られる。小脳では Purkinje 細胞やその樹状突起に局在している。これらの脳領域はアルコールによる障害に感受性が高いことが知られており、その結果、運動や記憶での障害が生じる。アルコール依存症者の脳で見られる高いレベルの CYP2D6 は、その代謝酵素活性を通じて、中枢に作用する薬物への感受性を変え、そしてアルコールによる神経毒性や行動的な変化を媒介しているものと考えられる。</p>	