

研究・調査報告書

報告書番号	担当
181	独立行政法人酒類総合研究所
題名 (原題/訳) Ethanol sensitivity of NMDA receptors. NMDA レセプターにおけるエタノールの感受性	
執筆者 Allgaier C.	
掲載誌 (番号又は発行年月日) Neurochem Int 2002, 41(6):377-82	
キーワード エタノール、NMDA レセプター、感受性、神経	
要 旨 <p> グルタミン酸は中枢神経系で重要な働きを担う興奮性脳内伝達物質であり、このシグナルはイオン型または代謝型レセプターを通して伝達される。イオン型グルタミンレセプターの一つである NMDA レセプターは NR1 と NR2 ファミリーの様々なサブユニットから構成されている。サブユニットの多様性は NMDA レセプターの薬理的性質に大きく影響を与え、これらのレセプターが多様性をもつ要因となっている。 </p> <p> エタノールの中枢神経作用と NMDA レセプターは深く関係があり、リコンビナント NMDA やネイティブ NMDA レセプターの様々な研究からサブユニット NR2A や NR2B を含むレセプターで NR2C や NR2D を含むレセプターよりも強くエタノールが、その機能を阻害することが明らかにされている。その例として、ラットの培養中脳神経で NR2C 発現は神経の発達に伴い次第に増加するが、NR2A や NR2B は減少することが報告されている。これらの変化は発達と共にエタノールや NR2B を含むレセプターに選択性を示す非競合的 NMDA レセプターアンタゴニスト ifenprodil 対して NMDA 応答感受性が消失していくことと一致している。また、ラットの青斑神経で NMDA レセプターがエタノールに対して低感受性であるのは NR2C の発現が多いことで説明される。しかし、現段階では NMDA レセプター上でエタノールに対する阻害の作用サイトはまだわかっていない。一方、パッチクランプを用いた研究では作用サイトは細胞外環境から作用しやすい所に存在することが示されている。さらに、NR1 の TM3 ドメインに位置しているフェニルアラニンのアミノ酸残基はエタノールによる NMDA レセプター機能の阻害に重要な役割をはたすことも明らかとなっている。フェニルアラニンのこのサイトが NMDA レセプター、また非 NMDA レセプター (AMPA 型、Kinate 型) すべてのサブユニットに共通であることから、様々な NMDA レセプターや非 NMDA レセプターがエタノールに対して同様な感受性をもつというこれまでの結果を支持している。しかし、これだけでは、NR2 サブユニットがエタノールに対して異なる感受性を持つことについての説明とはならず、今後の研究が必要である。 </p>	