

研究・調査報告書

報告書番号	担当
1 8 9	札幌医科大学医学部薬理学講座
題名 (原題/訳)	
The clock gene <i>Per2</i> influences the glutamatergic system and modulates alcohol consumption. 時計遺伝子の <i>Per2</i> はグルタミン酸神経系に影響しアルコール消費を調節している	
執筆者	
Spanagel R, Pendyala G, Abarca C, Zghoul T, Sanchis-Segura C, Magnone MC, Lascorz J, Depner M, Holzberg D, Soyka M, Schreiber S, Matsuda F, Lathrop M, Schumann G, Albrecht U.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Nat Med. 11(1):35-42 (2005)	
キーワード	
アルコール、時計遺伝子、 <i>Per2</i> 、グルタミン酸系、acamprosate (アカンプロセート)	
要 旨	
<p><i>Period (Per)</i> 遺伝子は概日時計周期の制御に関係し、いくつかの脳機能を調節していると考えられている。この論文で我々は、<i>Per2</i> 発現蛋白の PAS ドメインを欠如した <i>Per2^{Brdm1}</i> 変異マウスではグルタミン酸系の変化が生じていることを報告する。<i>Per2^{Brdm1}</i> 変異マウスではグルタミン酸トランスポーター (Ea1; 興奮性アミノ酸トランスポーター1) の発現が減少して星状膠細胞でのグルタミン酸の取り込みが低下し、その結果として、<i>Per2^{Brdm1}</i> 変異マウスの脳では細胞外グルタミン酸濃度の上昇が観察された。これらの動物ではアルコール自発摂取は亢進した。ヒト <i>Per2</i> 遺伝子の多型を調べると、11 の遺伝子多型が見つかり、一部の SNP (一塩基多型) とアルコール消費との相関が認められた。Acamprosate はアルコール依存症患者の飲酒渴望や再発を防止するのに使用されている薬物で、その作用機序は過グルタミン酸状態の抑制と考えられている。Acamprosate は <i>Per2^{Brdm1}</i> 変異マウス脳での高グルタミン酸濃度を低下し、アルコール消費の亢進を正常化した。これらの結果は、概日時計遺伝子 <i>Per2</i> の機能障害とアルコール摂取の増加がグルタミン酸を介して関連していることを明らかにしている。</p>	