

研究・調査報告書

報告書番号	担当
256	札幌医科大学医学部薬理学講座
題名 (原題/訳)	
<p>Norepinephrine transporter: a candidate gene for initial ethanol sensitivity in inbred long-sleep and short-sleep mice. ノルエピネフリン輸送担体: 近交系 long-sleep マウスと short-sleep マウスのエタノール初期感受性を決定する候補遺伝子</p>	
執筆者	
Haughey HM, Kaiser AL, Johnson TE, Bennett B, Sikela JM, Zahniser NR.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Alcohol Clin Exp Res. 29(10): 1759-1768 (2005)	
キーワード	
ノルエピネフリン輸送担体、long-sleep マウス、short-sleep マウス、感受性、遺伝子	
要 旨	
<p>背景: ノルアドレナリン神経伝達の変化はうつ状態と関連し、さらに薬物乱用やアルコール依存症にも寄与している可能性がある。エタノールに対する初期感受性の差異は、将来的なアルコール依存症形成の危険性を予見する重要な因子である。この点から、近交系の long-sleep (ILS) マウスと short-sleep (ISS) マウスはアルコール依存症に寄与している遺伝子を同定するための有効なモデルである。</p> <p>方法: 本研究では、ノルエピネフリン輸送担体 (NET) が ILS マウスと ISS マウスでのエタノールによる正向反射の消失 (LORR) の違いに関与しているという仮説を検証する目的で、分子生物学的、神経化学的、行動科学的な面からの検討を行った。</p> <p>結果: ILS マウスと ISS マウスは NET に対して対立形質コード領域間で 8ヶ所の非発現差異を示す異なる DNA ハプロタイプを有している。ILS ハプロタイプのみが、これまで調べられた来た他のマウスの系列と異なっている。脳領域の分析では、ILS マウスは ISS マウスよりも 30% から 50% 低下した [H³]NE 取り込み、NET 結合、NET mRNA レベルを示している。ILS マウスでの最大 [H³]NE 取り込みと、親和性での変化はないが NET 結合数の減少が認められた。これらの神経生物学的変化は、(1) NET 阻害薬を前処置した ILS マウスと ISS マウスでのエタノールによる LORR の時間的な差異、(2) ISS のホモ接合性系統と比べて NET のクロモゾーム領域 (44-47 cM) が ILS と同じホモ接合体である LXS リコンビナント近交系マウスでのエタノールによる (ILS マウスに類似した) LORR の増加などに示されるマウスの行動学的表現型での違いと関連している。</p> <p>結論: 本研究は、NET 遺伝子が ILS、ISS、LXS マウス系統でのエタノール感受性に影響を与える遺伝的要因となる可能性を初めて示したものである。ノルエピネフリン輸送担体の変化とアルコール依存症との関連が示唆される。</p>	