

研究・調査報告書

報告書番号	担当
265	独立行政法人酒類総合研究所
題名 (原題/訳)	
The clock gene <i>Per2</i> influences the glutamatergic system and modulates alcohol consumption 時計遺伝子 <i>Per2</i> はグルタミン酸作動系に影響を与えてアルコール摂取量を調節する	
執筆者	
SPANAGEL R, ABARCA C, PENDYALA G, MAGNONE M C, HOLZBERG D, SOYKA M, MATSUDA F, LATHROP M	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Nat Med : Vol.11, No.1, Page35-42 (2005.01.01)	
キーワード	
時計遺伝子、 <i>Per2</i> 、グルタミン酸作動系、アルコール摂取量	
要旨	
<p><i>Period (Per)</i> 遺伝子はサーカディアンリズムの制御に関わっており、複数の脳機能を調節すると考えられている。<i>Per2</i> タンパクの PAS ドメイン (蛋白質間相互作用に必要な領域) を欠損した <i>Per2^{Brdm1}</i> 変異マウスでグルタミン酸作動系が変化していたことがこの論文で示された。変異マウスではグルタミン酸輸送体 <i>Eaat1</i> の発現が低下したために、アストロサイト (星状細胞) によるグルタミン酸の取り込みが減少している。この結果、変異マウスの脳では細胞外でグルタミン酸レベルが上昇し、アルコール摂取量が増加していた。また、ヒトにおいても <i>PER2</i> 遺伝子の変化がアルコール摂取量の調節に関与していることが今回、示された。アカンプロセート (acamprosate) はアルコール中毒患者の飲酒欲求を抑えたり、依存症再発防止に用いられる薬剤であるが、グルタミン酸作動系の亢進を抑制することによって作用すると考えられている。この薬物は変異マウスで、上昇したグルタミン酸濃度を低下させ、増加したアルコール摂取量を正常化した。これらの結果より、<i>Per2</i> の機能不全によるアルコール摂取量の増大はグルタミン酸が関連していることが証明された。ヒトの <i>Per2</i> 遺伝子の遺伝的多様性とアルコール摂取量の関連を調べたところ、11 のパターン (SNP) が発見された。この結果、SNP3、4、5、9 において、アルコール摂取量との関連が認められた。SNP3 の周辺には転写因子である NF-κB、Sp1、c-myc、E47、IL-6、RE-BP の結合モチーフが見いだされ、SNP3 によって NF-κB、Sp1、c-myc の結合モチーフが変化しており、PER による活性化にこれが影響を及ぼしていることが予想された。このようにヒトにおいても <i>Per2</i> 遺伝子がアルコール摂取量に影響を及ぼすことが示唆された。時計遺伝子はアルコール摂取量だけでなく、コカインやモルヒネの感受性にも影響を与えることが報告されており、薬物乱用に関連した行動を調節することが示された。新たな創薬へのターゲットになりうると期待される。</p>	