

## 研究・調査報告書

報告書番号	担当
3 1 3	高崎健康福祉大学薬学部細胞生理化学研究室
<b>題名 (原題/訳)</b>	
Ethanol potently and competitively inhibits binding of the alcohol antagonist Ro15-4513 to $\alpha_4\beta_3\delta$ GABA <sub>A</sub> receptors. エタノールはアルコール拮抗薬である Ro 15-4513 の $\alpha_4\beta_3\delta$ GABA <sub>A</sub> 受容体への結合を強力に且つ競合的に阻害する	
<b>執筆者</b>	
Hanchar HJ, Chutrinopkun P, Meera P, Supavilai P, Sieghart W, Wallner M, Olsen RW.	
<b>掲載誌 (番号又は発行年月日)</b>	
Proc Natl Acad Sci U S A. 103(22):8546-8551 (2006)	
<b>キーワード</b>	
アルコール受容体、フルマゼニル、GABA <sub>A</sub> 受容体、Ro 15-4513	
<b>要 旨</b>	
<p>長い間、GABA<sub>A</sub> 受容体はエタノールの作用を媒介していると提唱されてきた。しかし、つい最近になって“非シナプス外” <math>\delta</math>サブユニットを含む受容体がエタノールに対して特異的に感受性を有することが示された。この研究で我々は、<math>\delta</math>サブユニットを含む受容体が、これまで信じられてきた BZs に非感受性であるということに反して、イミダゾ・ベンゾジアゼピン (BZs) のフルマゼニルと Ro 15-4513 を高親和性 (<math>K_d &lt; 10</math> nM) で結合することを示す。ウシ小脳から免疫精製した <math>\delta</math>サブユニット含有受容体と組換え <math>\alpha_4\beta_3\delta</math> 受容体で、<math>[^3H]</math>Ro 15-4513 の結合は低濃度のエタノールによって阻害された (<math>K_i \sim 8</math> mM)。さらに、アルコール行動効果拮抗薬である Ro 15-4513 の作用を回復することが知られている BZ 部位リガンド (フルマゼニル、<math>\beta</math>-CCE、FG142) は、Ro 15-4513 結合を阻害した。一方、ジアゼパムのような古典的 BZ 作用薬は阻害を示さなかった。結合様式が競合的かアロステリックな様式か検討した結果、エタノールと Ro 15-4513 は互いに排他的な (同じ) 結合部位を占有していることが示唆された。フルマゼニルではなく、Ro 15-4513 のみがエタノールの効果を阻害できるということと、Ro 15-4513 とフルマゼニルはその構造で BZ 環 C7 位置のアジドグループしか異なっていないという事実は、Ro 15-4513 のアジドグループがアルコール結合部位と重なる領域である可能性を示唆する。Ro 15-4513 がアルコールの行動効果拮抗薬であるということと合わせて、本研究のわれわれの知見は、生理的濃度のエタノールが行動に与える効果の多くはエタノール/Ro 15-4513 感受性 GABA<sub>A</sub> 受容体によって媒介されていることを示唆している。</p>	