

研究・調査報告書

報告書番号	担当
508	高崎健康福祉大学薬学部細胞生理化学研究室
題名 (原題/訳)	
<p>A selective Gβγ-linked intracellular mechanism for modulation of a ligand-gated ion channel by ethanol.</p> <p>エタノールのリガンド開口性イオンチャネルへの影響に対する Gβγ関連細胞内機構</p>	
執筆者	
Yevenes GE, Moraga-Cid G, Peoples RW, Schmalzing G, Aguayo LG	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Proc Natl Acad Sci U S A. 105(51): 20523-20528 (2008)	
キーワード	
アルコール依存症、Gタンパク質、グリシン受容体、リガンド開口性イオンチャネル	
要旨	
<p>現時点でリガンド開口性イオンチャネル群 (LGIC) に対するエタノールの効果で理解されていることは、細胞膜貫通 (TM) 領域システインループへの結合部位の同定ということに局限されている。本研究で我々は、HEK293 細胞を用い、エタノールによるグリシン受容体 (GlyRs) の機能亢進における TM の 3-4 ループと Gタンパク質βγ情報伝達の役割の重要性について示す。</p> <p>我々は、GlyRα1 サブユニットの大きな細胞ループ内の 2つの特定のアミノ酸配列 (316-320A、385-386A) が薬理的濃度のエタノール (1-100 mM) の作用で重要な働きをしていることを見いだした。重要なことは、この部位は全身麻酔薬や神経ステロイド、長鎖の n-アルコールに対する感受性で変化が無く、エタノールに特異的な性質を有していることである。さらに Gβγの補足剤である ct-GRK2 や ct-GRK3 は、GlyRs に対するエタノールの効果を選択的に低下させた。</p> <p>本研究の結果は、GlyRs への低濃度エタノール効果に対する選択的な機構の存在を示し、エタノールは Gβγ2量体を介して LGIC を亢進していることを示している。これらの結果はエタノールの作用の理解を深めるものであり、さらに、エタノールの GlyR や他の LGIC への効果を遮断する選択的な Gβγ機能調節剤の開発によってアルコール関連問題に対する新たな治療薬や治療法の進展をもたらす可能性を提示するものである。</p>	