

## 研究・調査報告書

報告書番号	担当
51	独立行政法人酒類総合研究所
題名 (原題/訳)	
<p>Loss of ethanol conditioned taste aversion and motor stimulation in knockin mice with ethanol-insensitive <math>\alpha 2</math>-containing GABA<sub>A</sub> receptors.</p> <p>エタノール非感受性の<math>\alpha 2</math>を含むGABA<sub>A</sub>受容体ノックインマウスにおけるエタノールの条件付け味覚嫌悪と運動刺激の喪失</p>	
執筆者	
Blednov YA, Borghese CM, McCracken ML, Benavidez JM, Geil CR, Osterndorff-Kahanek E, Werner DF, Iyer S, Swihart A, Harrison NL, Homanics GE, Harris RA.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
<i>J Pharmacol Exp Ther.</i> 2011 Jan;336(1):145-54.	
キーワード	
エタノール、GABA <sub>A</sub> 受容体、 $\alpha$ サブユニット、マウス、条件付け味覚嫌悪、運動刺激	
要旨	
<p>GABA typeA 受容体 (GABA<sub>A</sub>-R) はエタノールの標的となりうる。この受容体には様々なサブタイプがあり、これまでに個々のサブユニットと特異的なエタノールの行動への作用との関連は明確にされていない。<math>\alpha 2</math> (<i>Gabra2</i>) を含む 4 つの GABA<sub>A</sub>-R サブユニット遺伝子の染色体クラスターはヒトのアルコール依存症と関連がある。本研究ではアルコールの作用における<math>\alpha 2</math>を含む受容体の役割を調べた。まず、<math>\alpha 2</math> サブユニットの 270 番目の Ser を His に、277 番目の Leu を Ala に変えた変異体をデザインした。この変異体はエタノールによる増強作用に非感受性だが、通常 GABA 感受性を保っていた。この変異サブユニットを持つノックインマウスを用い、エタノールに対する行動学的試験を行った。この結果、このマウスはエタノールに対する典型的な条件付け味覚嫌悪を示さず、エタノールによる運動刺激効果の喪失を示した。また、このマウスはエタノール摂取と嗜好性の変化を示した。ノックインマウスはエタノールによる催眠効果が上昇したが、抗不安作用やエタノールによる急性的運動失調からの回復については違いが見られなかった。以上より、<math>\alpha 2</math> サブユニットを含む GABA 作動性シナプスでのエタノールの作用が特異的なエタノールの行動への作用に関連があり、ヒトのアルコール依存症とこのサブユニットとの遺伝的連鎖があることが示唆された。</p>	