

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	13-239	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
Mutations in the <i>Gabrb1</i> gene promote alcohol consumption through increased tonic inhibition. GABA _A R-β1 サブユニット遺伝子 (<i>Gabrb1</i>) の変異は (GABA 神経系による) 持続的抑制の亢進を通じてアルコール消費を増強する			
執筆者			
Anstee QM, Knapp S, Maguire EP, Hosie AM, Thomas P, Mortensen M, Bhome R, Martinez A, Walker SE, Dixon CI, Ruparelia K, Montagnese S, Kuo YT, Herlihy A, Bell JD, Robinson I, Guerrini I, McQuillin A, Fisher EM, Ungless MA, Gurling HM, Morgan MY, Brown SD, Stephens DN, Belelli D, Lambert JJ, Smart TG, Thomas HC.			
掲載誌			
Nat Commun. 2013; 4:2816. doi: 10.1038/ncomms3816.			
キーワード			PMID:
アルコール依存症、GABA _A 受容体、β1 サブユニット遺伝子、嗜好性			24281383
要旨			
<p>目的: アルコール依存症は、遺伝的および環境的影響を受ける、ありふれていて複雑な消耗性の疾患である。アルコールの乱用には、脳の主要な抑制性神経伝達物質である γ-アミノ酪酸 (GABA) の GABA_A 受容体 (GABA_AR) を介した神経伝達の促進が関与している。GABA_AR は 5 量体から成り、20~30 のアイソフォームがある。これまでに、エタノールは δ-GABA_AR に直接作用してその機能を増強し、エタノール摂取を亢進させることが示唆されている。本研究は、GABA_AR-β1 サブユニットの 2 種類の遺伝子変異モデルマウスを作成し、エタノール消費との関連について検討した。</p> <p>方法: 2 種類の GABA_AR-β1 サブユニット遺伝子 (<i>Gabrb1</i>) 変異モデルマウスは、アルコール嫌悪背景を持つ BALB/CA_nN マウスと C3H/HeH マウスとの交配第一代 (F1) に N-エチル-N-ニトロソ尿素を曝露し遺伝子解析を行い、表現型は 2 ボトル選択法でエタノールに対する嗜好性から解析し、また、C57BL/6J マウスと C3H/HeH の F1 に関して同様の解析を行って作成した。エタノール消費量は水/エタノール自由選択法で、エタノール嗜好性は条件付け自発投与方法で解析した。GABA_AR 機能の変化は、側坐核切片を用いて電気生理学的に検討した。</p> <p>結果: BALB/CA_nN × C3H/HeH の F1 で、<i>Gabrb1</i> の 285 番目のロイシンからアルギニンへの変異 (L285R) で、エタノールへの強い遺伝的な嗜好性が示された。この <i>Gabrb1</i> での変異 (<i>Gabrb1</i>^{+L285R}) は、アルコールの報酬効果に関係する側坐核において、内因性 GABA によるイオンチャネルの開口亢進、GABA_AR の GABA に対する感受性増強、持続性電流の上昇をもたらした。また、<i>Gabrb1</i>^{+L285} マウスではエタノールの鎮静効果や運動失調効果に対する感受性が亢進していた。もう一つの <i>Gabrb1</i> での変異である 228 番目のプロリンからヒスチジンへの変異 (P228H) では、L285R と同様に、側坐核での内因性 GABA によるイオンチャネルの開口亢進と持続性電流の上昇を伴ったエタノール消費量の増大が認められた。</p> <p>結論: 本研究では、β1 サブユニットを構成成分として含む GABA_AR が、アルコール消費を調節する上で重要な要素であることを示し、側坐核での GABA チャネルの開口と GABA 神経系による持続的抑制の亢進がアルコール依存症で重要であることを示唆している。本研究の結果は、新たな GABA_AR 機能とアルコール消費の関連性の重要性を示すものである。</p>			