

研究・調査報告書

| 分類番号  |       | 報告書番号  | 担当                       |
|---|-------|--------|--------------------------|
| B-141   | B-180 | 14-216 | 高崎健康福祉大学                 |
| <b>題名(原題/訳)</b><br>An alcohol-sensing site in the calcium- and voltage-gated, large conductance potassium (BK) channel.<br>カルシウム活性化電位依存性大コンダクタンスカリウムチャネルのアルコール認識部位  |       |        |                          |
| <b>執筆者</b><br>Bukiya AN, Kuntamallappanavar G, Edwards J, Singh AK, Shivakumar B, Dopico AM.  |       |        |                          |
| <b>掲載誌</b><br>Proc Natl Acad Sci U S A. 2014; 111(25):9313-8. doi: 10.1073/pnas.1317363111.   |       |        |                          |
| <b>キーワード</b><br>アルコール、嗜好性、BK チャネル、アルコール認識部位   |       |        | <b>PMID:</b><br>24927535 |
| <b>要旨</b><br><p><b>目的:</b> エタノールは世界中で広く消費されている精神賦活性物質である。身体でのエタノールの標的にはカルシウム活性化電位依存性大コンダクタンスカリウム(BK)チャネル(slo1)が含まれている。エタノールは BK チャネルを変化させ、生理的および行動的な混乱を導く。しかし、エタノールとBKチャネルが相互作用する部位や機序の詳細は不明である。本研究は、この点について検証した。</p> <p><b>方法:</b> BKチャネルをアフリカツメガエル卵母細胞に発現させ、実験に用いた。BKチャネル機能の変化は電気生理学的に測定した。エタノールとBKチャネルの相互作用部位の解析は、コンピュータを利用した構造予測解析システムを利用して行った</p> <p><b>結果:</b> エタノール(100 mM)は、Ca<sup>2+</sup>の存在下で BKチャネルの定常状態活性を増強する。エタノールは slo1 カルシウム認識部位とゲート間の水-到達部位に結合する。エタノールは、BKチャネルの生理的刺激物質であるカルシウムの存在下でのみ、この部位に到達することができる。この部位内で、エタノールは BKチャネル蛋白の 361 番目のリジンと水素結合する。さらに、水素結合形成を妨害する、あるいはエタノールのリジン 361 への到達を防ぐ BKチャネルのアミノ基置換で、基礎的なチャネル機能は変化しないが、アルコールのBKチャネルに対する作用は消失した。アルコールの相互作用部位の大きさは 10.7×8.6×7.1 Åで、その大きさはチャネル活性化物質(エタノール〜ヘプタノール)には適応しているが、一方、不活性化物質(オクタノール、ノナノール)には適応していない。</p> <p><b>結論:</b> 本研究は、(i) 電位開口型 TM6 チャネルファミリーで n-アルカノール(飽和アルコール)の認識部位を初めて同定し、特徴付けたものであり、(ii) エタノールとリガンド開口型イオンチャネルのアロステリックな相互作用の構造の特徴を示し、(iii) 基本的なチャネル機能を損ねることなく BKチャネルが仲介しているアルコールの作用に拮抗する薬剤を開発するための第一段階となるものである。エタノールに対して低感受性の個人は多量飲酒の性向があることから、新たに同定された BKチャネルのエタノール認識部位に影響を与える遺伝的あるいはエピジェネティックな機序を理解することは、アルコール嗜好性の発達を予測する要因になると考えられる。</p> |       |        |                          |