

研究・調査報告書

報告書番号	担当
275	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>Low-dose alcohol actions on $\alpha 4\beta 3\delta$ GABA_A receptors are reversed by the behavioral alcohol antagonist Ro15-4513.</p> <p>低用量のアルコールによる$\alpha 4\beta 3\delta$ GABA_A 受容体への作用はアルコールによる行動変化に対する拮抗薬である Ro 15-4513 で回復する</p>	
執筆者	
Wallner M, Hanchar HJ, Olsen RW.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Proc Natl Acad Sci U S A. 103(22):8540-8545 (2006)	
キーワード	
アルコール中毒、アルコール受容体、麻酔効果、GABA 受容体	
要 旨	
<p>イミダゾベンゾジアゼピン Ro 15-4513 が行動に与えるアルコールの効果を回復すると報告されてから 20 年以上が経過したが、Ro 15-4513 の分子標的やアルコール効果に対する拮抗作用の機序は不明なままである。この論文で我々は、組換え“シナプス外” $\alpha 4/6\beta 3\delta$ GABA_A 受容体に関するアルコールの亢進効果を、Ro 15-4513 が GABA 誘導性 Cl 電流を抑制しない (低) 濃度で遮断することを示す。30 mM 以下の低濃度エタノールの効果は Ro 15-4513 で完全に拮抗された。しかし、100 mM 以上の高濃度のエタノールでは、Ro 15-4513 で拮抗されないエタノール亢進効果があり、このエタノールによる増強は$\beta 3$ サブユニットの第 2 膜貫通領域の 1 点変異 ($\beta 3N265M$) を含む受容体では消失した。それゆえ、$\alpha 4/6\beta 3\delta$ GABA_A 受容体は 2 つのアルコール調節部位を有し、(i) 低用量エタノール部位は$\alpha 4/6\beta 3\delta$ GABA_A 受容体に存在して、Ro 15-4513 で拮抗される、(ii) 高 (麻酔) 用量のエタノールで活性化される部位は膜貫通部分の変異で影響される部位である。高用量エタノール部位を欠いている$\alpha 4\beta 3N265M\delta$ サブユニットから構成される受容体は飽和様式のエタノール用量-反応曲線を示し、50%増加に必要なエタノール濃度は合衆国の多くの州での運転法定限度 (17.4 mM) に近い 16 mM であった。行動解析実験と同様に、$\alpha 4\beta 3\delta$ 受容体に関する Ro 15-4513 のアルコール拮抗効果はフルマゼニルや β-carboline-ethyl ester (b-CCE) で遮断される。我々の結果はエタノール/Ro 15-4513 感受性 GABA_A 受容体がアルコールの行動への効果を媒介する上で重要であることを示唆している。</p>	