

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-141	13-233	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Loss of metabotropic glutamate receptor 2 escalates alcohol consumption. 代謝型グルタミン酸受容体2の欠損はアルコール消費を増大する		
執筆者		
Zhou Z, Karlsson C, Liang T, Xiong W, Kimura M, Tapocik JD, Yuan Q, Barbier E, Feng A, Flanigan M, Augier E, Enoch MA, Hodgkinson CA, Shen PH, Lovinger DM, Edenberg HJ, Heilig M, Goldman D.		
掲載誌		
Proc Natl Acad Sci U S A. 2013; 110(42):16963-8. doi: 10.1073/pnas.1309839110.		
キーワード		PMID:
アルコール依存症、遺伝子解析、代謝型グルタミン酸受容体2		24082084
要旨		
<p>目的:アルコール依存症は中～高程度に遺伝的な要因が関係する疾病である。ヒトではアルコール代謝酵素の遺伝子である<i>ADH1B</i>と<i>ALDH2</i>での多型の役割が知られているが、この複雑な疾病に影響している遺伝的多様性を検討する研究結果はごく限定的なものである。複雑な形質に影響している遺伝子の同定は、遺伝的不均一性や多くの対立遺伝子の影響の低さ、稀な対立遺伝子が影響する可能性などからうまくいっていない。選択的な繁殖過程で得られたモデル動物は、遺伝子的不均一性が低く、表現型に影響を及ぼす変異体の出現頻度が高い。この研究では、Wistar系ラットから分離されたアルコール依存症モデルアルコール嗜好性ラット(P)と非嗜好性ラット(NP)を用いて、アルコール摂取に影響する遺伝的および機能的変異について検討した。</p> <p>方法:Pラット、NPラット、Wistar系ラット、代謝型グルタミン酸受容体2欠損(<i>Grm2</i>^{-/-})マウスを用いた。遺伝子解析は、ゲノム配列と連鎖解析で行った。遺伝子表現型の機能解析としてアルコール摂取行動を2ボトル選択法で解析した。</p> <p>結果:遺伝子解析の結果、PラットとNPラットの間で異なっているコード配列で、代謝型グルタミン酸受容体2(mGluR2)をコードする遺伝子<i>Grm2</i>の遺伝的変異が同定された。Pラットでは<i>Grm2</i>の非代償性であるホモ接合性変異の停止コドン(<i>Grm2</i>*407)が認められた。この結果として、PラットではmGluR2発現は見られず、シナプスでのグルタミン酸系情報伝達は障害され、シナプス機能に関与する遺伝子発現も変化していた。<i>Grm2</i>*407の表現型での機能について解析した結果、<i>Grm2</i>*407はアルコール摂取の増加と関連していた。PラットとNPラットの親系統にあたるWistar系ラットで、mGluR2の拮抗薬LY341495による遮断で自発投与によるアルコール摂取が増加した。さらに、<i>Grm2</i>^{-/-}マウスのアルコール摂取量は対照の<i>Grm2</i>^{+/+}マウスと比べて上昇した。</p> <p>結論:Pラットでのホモ接合性の<i>Grm2</i>*407変異は、非代償性のmGluR2発現の消失をもたらし、mGluR仲介性のシナプス抑制の大幅な障害を生じる。mGluR2発現の欠損あるいはその薬理的遮断はアルコール摂取を増加させる。これらの結果は、mGluR2はアルコール嗜好性発現の起点であり、有効な治療標的であることを示している。</p>		