

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	24-255	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
The TMEM132B-GABA _A receptor complex controls alcohol actions in the brain. TMEM132B-GABA _A 受容体複合体は脳でのアルコール作用を制御している			
執筆者			
Wang G, Peng S, Reyes Mendez M, Keramidas A, Castellano D, Wu K, Han W, Tian Q, Dong L, Li Y, Lu W.			
掲載誌			
Cell. 2024; 187(23):6649-6668.e35. doi: 10.1016/j.cell.2024.09.006.			
キーワード			PMID:
アルコール使用障害 AUD、TMEM132B、GABA _A 受容体、海馬			39357522
要旨			
<p>目的: アルコール(Alc)は最も多く消費され乱用されている精神賦活性薬物である。しかし、Alc 作用と Alc 関連した行動(抗不安、鎮静/催眠効果)の脳での分子機序は未だに謎のままである。Alc の精神賦活機能の鍵となる分子の同定は、脳での Alc の薬理的、行動的作用の理解で重要であり、ひいては Alc 使用障害(AUD)の効果的な治療戦略の進展で不可欠である。Alc は GABA_A 受容体(GABA_AR)のアロステリック調節因子(PAM)として作用する。受容体やイオンチャネルなどの細胞表面タンパク質は Alc の脳での主要な標的であることから、本研究は Alc による細胞表面タンパク質の変化が脳での Alc 作用につながるという仮説について、GABA_AR を中心に検討を加えた。</p> <p>方法: AUD 患者死後脳海馬試料と C57BL/6Jマウス、TMEM132B[膜貫通タンパク質]欠損(KO)および TMEM132B I499A 遺伝子導入(KI)[GABA_AR との相互作用欠如]マウスを使用した。マウスへの慢性 Alc 投与は暗期飲酒法(4時間/日、8週間)で行い、Alc 嗜好性は2ボトル選択法で解析した。マウスの行動は、ロータロッド試験、強制水泳試験、ガラス玉覆い隠し試験、オープンフィールド試験、正向反射消失、高架十字迷路試験で評価した。<i>In vitro</i> の実験には、胎生 18.5 日のマウスから調製した初代培養海馬神経細胞、HEK293T 細胞、N2A 細胞を使用した。細胞間の会合は細胞間接触アッセイで、TMEM132B のタンパク質相互作用は GST プルダウン法/LC/MS/MS 法、ルシフェラーゼレポーターアッセイ、共免疫沈降法で、遺伝子との会合は FISH 法で解析した。細胞の神経活動はホールセルパッチクランプ法で解析した。</p> <p>結果: ヒト AUD 死後脳海馬細胞膜試料と慢性 Alc 負荷マウス脳で、発現の減少した TMEM132B を同定し、GABA_AR 補助サブユニットであることを確認した。機能的に TMEM132B は細胞表面で GABA_AR の発現を促進し、受容体不活性化を緩やかにし、受容体に対する Alc のアロステリック効果を亢進する。TMEM132B KO マウス、あるいは TMEM132B KI マウスでは、海馬神経細胞での TMEM132B-GABA_AR 相互作用の特異的に消失によって GABA 作動性伝達が低下し、Alc による GABA_AR 仲介性電流の増強が抑制された。また、行動的には、Alc の抗不安および鎮静/催眠効果は著しく減少し、強迫的な過剰 Alc 消費が増加した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、GABA_AR 補助サブユニット TMEM132B-GABA_AR 複合体は、これまでに未確認の、脳での Alc の主要標的であることを同定し、Alc 関連行動の機序の理解に新たな知見を提示するものである。TMEM132B は GABA_AR と相互作用して受容体に対する Alc のアロステリック効果を亢進し、AUD の薬物治療進展のために制御可能な標的と考えられる。</p>			