

論文番号 178

担当

札幌医科大学 医学部 薬理学講座

題名(原題/訳)

The R100Q mutation of the GABAA  $\alpha$ 6 receptor subunit may contribute to voluntary aversion to ethanol in the sNP rat line (1).

GABAA  $\alpha$ 6 受容体サブユニットの R100Q 遺伝子変異が sNP 系ラットでのエタノールに対する自発的嫌忌に関与している(第 1 報)

執筆者

Saba L, Porcella A, Congeddu E, Colombo G, Peis M, Pistis M, Gessa GL, Pani L

掲載誌(番号又は発行年月日)

Brain Res Mol Brain Res 87(2): 263-270 (2001)

キーワード

GABAA 受容体、エタノール、sP ラット、sNP ラット、アルコール嗜好性、遺伝子変異

要旨

GABAA 受容体 $\alpha$ 6 サブユニットの分子的構成について、エタノールに対する嗜好性と消費が高い Sardinian alcohol-preferring (sP)ラットと低い Sardinian non-alcohol-preferring (sNP)ラットの 2 系統で比較した。総数で 27 匹の sP、22 匹の sNP ならびに他の 5 系統に属する 25 匹の対照ラットについて遺伝子塩基配列解析と amplification refractory mutation system analysis によって検討した。sNP のなかで、1 例のみが正常で、11 例がコドン 100 での G から A 置換のヘテロ接合体、10 例がホモ接合体であった。同じ R100Q 一点突然変異は Alcohol Non Tolerant ラットですでに記述されている。一方、他のラットでは遺伝子変異は認められなかった。これまでの薬理的研究は、この GABAA 受容体 $\alpha$ 6 サブユニットでの塩基置換はベンゾジアゼピン非感受性の受容体から感受性のものへ変化させることが示されている。この sNP ラット小脳 GABAA 受容体の変異の重要性について検討するため、Q/R ラットから選択的に繁殖して R/R ホモ接合体ラットを得た。Q/Q、R/Q、R/R sNP ラットから抽出した小脳シナプトゾームをアフリカ爪カエル卵母細胞へ注入し、双極電極 voltage-clamp 法を用いて機能解析を行った。突然変異 $\alpha$ 6 サブユニットを含む GABAA 受容体を介する GABA 誘起性電流はジアゼパムによって 2 倍に増加した。我々の結果は、GABAA 受容体 $\alpha$ 6 サブユニットの突然変異がアルコール摂取を自発的に避ける(嫌忌する)ラットの系統を分別することを初めて示した。さらにこの結果は、GABAA 受容体  $\alpha$ 6 サブユニットの突然変異がアルコール嗜好性の遺伝的素因に関与している可能性を示唆するものである。