

アルコール感受性を左右する遺伝子

アルコールは、カフェインやニコチンと並んで世界で最も多く使用されている脳に作用する薬物の一つである。アルコール中毒による社会的コストは、アメリカ合衆国で年間約1000億ドル、日本でも年間6兆円にもものぼるといわれている。しかしながら、その脳での作用メカニズム—アルコールが脳にどのように作用し「酔う」という現象を引き起こすのか—については意外なことにあまりよく分かっていない。このためアルコールの脳での作用メカニズムを解明するため多くの研究がなされているのであるが、そのうちの1つのアプローチの方法として、アルコール感受性に影響を与える遺伝子を探すというものがある。もし、そのような遺伝子がみつければ、その遺伝子とそれによってコード(符号化)されているタンパクの性質や作用を調べることにより、アルコールが脳でどのような働きをしているかが分かるかもしれないというわけである。今回、筆者らのグループは、*fyn*(フィン)という遺伝子がアルコールの行動レベルの感受性の決定に関与していること、この遺伝子によってコードされているタンパクがアルコールの脳に対する抑制作用を回復させることを見いだした(Science Vol.278, 240Oct. 1997pp.698)。

fyn 遺伝子は脳・胸腺・精巣などに発現している非レセプター型チロシンリン酸化酵素の一種であるFynというタンパクをコードしている。岡崎共同研究機構の八木健・助教授(当時理研基礎科学特別研究員)は、遺伝子ターゲティングという手法を用い *fyn* 遺伝子のみを特異的に欠失したマウス(Fyn欠失マウス)を作製した。マウスは普通、尻尾をもって仰向けにひっくり返されると、必ずすぐ起きあがるが、アルコールの投与を受けると酩酊状態になり起きあがれなくなる(正立反射の消失;写真)。こ

の正立反射の消失している時間を調べたところ、Fyn欠失マウスはFynを持っている兄弟のコントロール(対照)のマウスに比べて2倍以上になっていた。アルコールの分解速度に差はなく、また、正立反射を消失させる別の薬物に対する感受性に差はなかったため、運動能力に障害があるわけでもなかった。従って、Fynは脳のアルコール感受性を変化させていると考えられる(図)。

では、Fynはどのような働きによって行動レベルのアルコール感受性を変化させるのであろうか? Fynはチロシンリン酸化酵素であるので、アルコール投与後の脳内でのチロシンリン酸化されたタンパクの量を調べると、チロシンリン酸化されたNMDA受容体の量が増加すること、この増加はFyn欠失マウスでは見られないことが分かった。さらに、自治医大の川合述史教授らの協力により、Fynがアルコールによって抑制を受けるNMDA受容体の機能の回復に関与していることも明らかになり、これにより行動レベルのアルコール感受性が影響を受けている可能性が示唆された。

さて、筆者はそもそもアルコールの常用者ではあるが、アルコールの研究者ではない。Fyn欠失マウスの脳や行動を調べることによって、Fynの脳での役割を明らかにする研究を行っている。これまでに、Fyn欠失マウスでは、学習・記憶

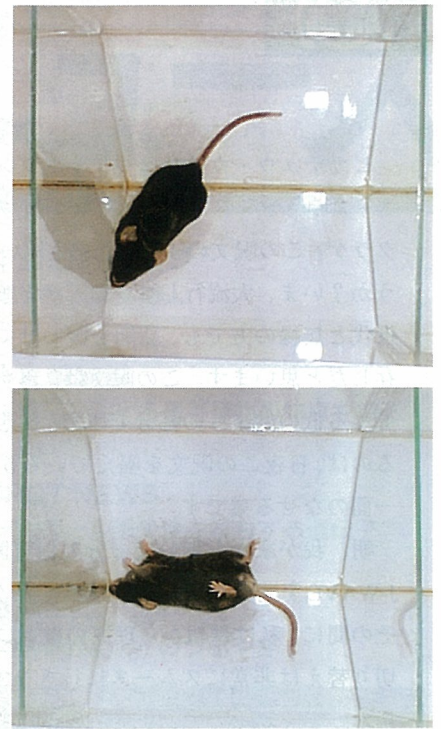


写真 Fyn欠失マウス(上:アルコールなし、下:アルコール投与)

能力の差はほとんど見られないが、恐怖反応が強く、攻撃性も低下しているという様な情動行動(≒感情)の異常が見られることが分かっている。「臆病で、お人(?)好しで、お酒に弱い」というFyn欠失マウスをさらに詳細に調べることにより、遺伝子・脳・行動がそれぞれどのように関係しているかについての興味深い示唆が得られるだろう。

脳科学総合研究センター
神経回路メカニズム研究グループ
情動機構研究チーム
研究員 宮川剛

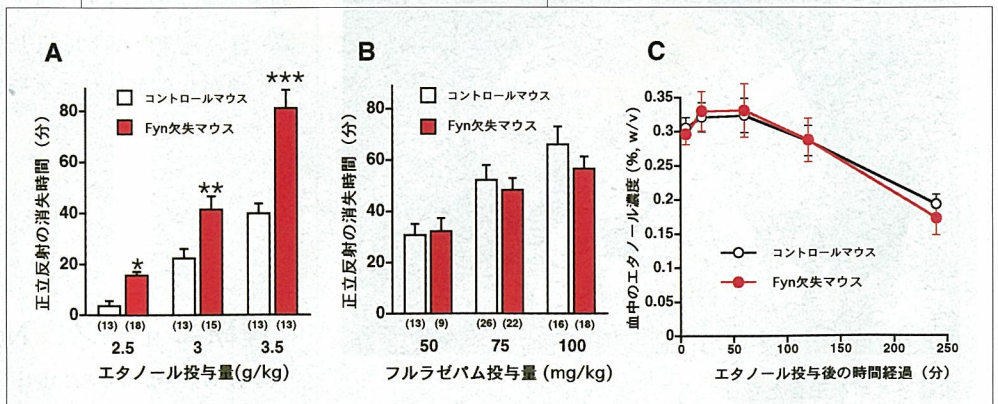


図 Fyn欠失マウスでは、アルコールによる正立反射の消失時間が長かったが(A)、別の正立反射を消失させることができる薬物に対する感受性に差はなかった(B)。血中のアルコールの代謝速度にも差はなかった(C)。