

# アルコールの新たな生体内標的チャネルの発見に成功

— 飲酒時に脳機能が変化するメカニズム —

(1999年11月19日、科学技術庁にてプレスリリース)

当研究所は、新潟大学、早稲田大学との共同研究により、飲酒時血中濃度のエタノールがGタンパク質活性型カリウムチャネル（以下GIRKチャネル）の開口を直接制御することを発見し、飲酒時に痛みの感覚が鈍ったり心拍数が低下する現象の分子メカニズムを見いだした。この発見は今後、アルコールの脳機能への影響を解明するうえで重要であるだけでなく、全く新たな鎮痛薬やアルコール中毒等の治療薬の開発にも大きく貢献すると考えられる。

アルコールは以前は細胞膜脂質に対して非特異的に作用すると考えられていたが、最近ではいくつかのイオンチャネルや酵素の機能に特異的に影響していることがわかってきている。しかし、アルコールが引き起こす様々な生理現象の多くは、未だその分子メカニズムがよくわからないままであり、新たな生体内標的の同定が待たれていた。

GIRKチャネルは、脳と心臓に多く存在し、神経細胞の興奮や心拍数を抑制的

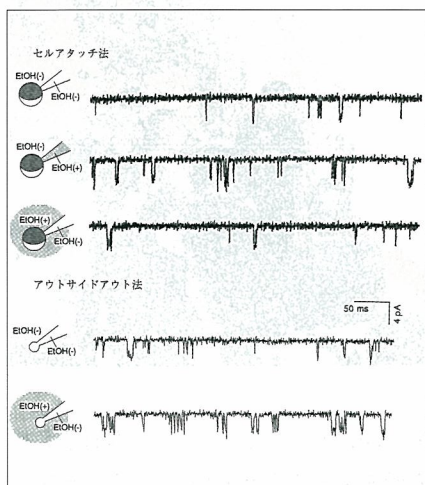


図1 単一イオンチャネル解析の結果

に調節する重要な分子である。今回、私たちの共同研究チームは、エタノールが引き起こす生理現象の中にGIRKチャネル開口時の特徴があることに着目し、このチャネルがエタノールによって開口することを以下のようにして明らかにした。

まず、マウスの脳型、心臓型のGIRKチャネルを発現するアフリカツメガエル卵母

細胞を準備し、電気生理学的に解析した。いずれの卵母細胞とも、エタノールに応答し、カリウムイオンが細胞膜を流れることがわかった。また、エタノールの他、メタノール、プロパノールなどの直鎖アルコールも、GIRKチャネルの開口に影響する。通常GIRKチャネルはGタンパク質によって開口が制御されているが、百日咳毒素などのGタンパク質阻害剤を投与した条件下でもエタノールがGIRKチャネルを開口させること、および図1に示すような単一イオンチャネル解析の結果、エタノールが細胞内のセカンドメッセンジャーを介さずにGIRKチャネルの開口を直接制御することを見いだした。

次に、変異脳型GIRKチャネルをもつウィーバーマウスを行動生理学的に解析した。ウィーバーマウスでは、正常なマウスと同様に、エタノールによる体温低下、心拍数低下、運動量変化（低濃度での活動量増加と高濃度での鎮静効果）、催眠効果が認められたが、エタノールの

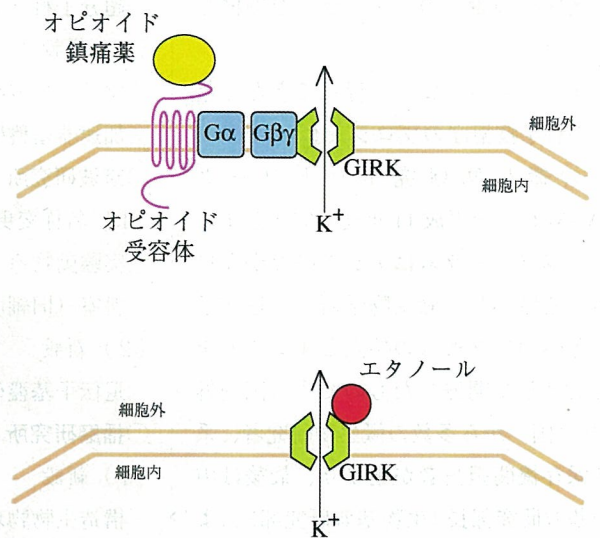


図2 オピオイド鎮痛薬とエタノールが鎮痛を引き起こす分子メカニズム

鎮痛効果はほとんど認められなかった。エタノールによってGIRKチャネルが開口することは、少なくともエタノールの鎮痛効果において重要なメカニズムであることがわかる。図2に示すように、オピオイド鎮痛薬などは受容体、Gタンパク質、GIRKチャネルを介して鎮痛を引き起こすが、エタノールは直接GIRKチャネルを開口させることで鎮痛を引き起こすと考えられる。また、エタノールによって心拍数が減少することは心臓型のGIRKチャネルの開口で説明できる。

本研究成果により、アルコールの生理作用機序の解明が加速すると期待されている。

なお、成果の詳細は、Nature Neuroscience (1999年12月号) に発表されている。

脳科学総合研究センター (BSI)  
情動機構研究チーム  
BSI 研究員 池田和隆