

[トピックス- 2]

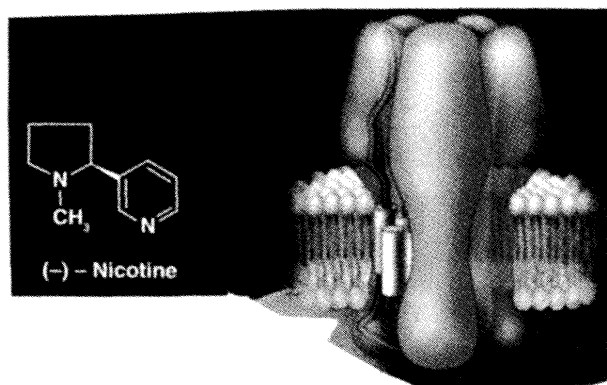
ニコチン中毒と遺伝子

堀田康雄

「禁煙は簡単、俺なんざ何百回もしているよ (マーク・トゥエイン)」は禁煙の難しさを現す有名な言葉です。喫煙から得られる短期的快感はニコチンという簡単な化学物質 (アルカロイド) が中枢神経に作用して、その依存から抜け出す事を困難にしている。ナノモル程度の低い濃度のニコチンはさらに知的緊張感を生み記憶の増進を示し、中毒からの離脱を困難にする基盤に関して、Dr. Tapperら (Science 306 : 1029 (2004)) が報告している。簡単には、神経細胞で発現するニコチン—アセチルコリン受容体の $\alpha 4$ サブユニット (nAChRs) に異変が起こるとニコチン依存症になりやすくなる。nAChRsは中枢神経と末梢神経細胞の膜にあるイオンチャンネルを構成する蛋白質構造の一部をなして (図)、神経伝達物質であるアセチルコリンで活性化される。また、筋肉と神経の接合点に存在し、筋肉に神経刺激が伝わる時の受容体と

良く似た構造であり、陽イオンを通過させる。ヒトのnAChRには11のサブユニットがあり、夫々に薬理学的特異性を持つほか、共同して更に新しい作用を生み出す。このような構造にニコチン分子が結合すると、矛盾する反応まで含めていろいろな反応を誘導する中毒が理解できる。

放射能をつけたニコチンやニコチン関連物質を (実験動物に) 喫煙させ、これらに結合する受容体が何処にあるかを調査した。喫煙者の脳はニコチン結合物質を質・量ともに増加させていた。然し、試験管内実験では、ニコチンがこれらの受容体を麻痺させ、神経の情報伝達物質であるアセチルコリンに対して鈍感にする事が示された。ニコチンに対する感受性が低くなると、其れをカバーしようとして、結合する受容体蛋白質がふえるのかもしれない。いずれにしても神経細胞に異常が起こる現象である。



図：左はニコチンの化学式、右はnAChRが陽イオンチャンネル構造に受容体として存在する模式図 (Hogg and Bertred Science 306: 983より)

堀田康雄 新潟医療福祉大学 健康栄養学科

[連絡先] 〒950-3198 新潟市島見町1398番地
TEL : 025-257-4423
E-mail : hotta@nuhw.ac.jp

nAChRがニコチン中毒の生理学的と行動学的面に果たしている役割を知る目的で、nSChRのサブユニットを欠くマウスを作成する。 $\beta 2$ サブユニットを欠く変異マウスは、ニコチンの中毒に感度が低い。高い結合を示す $\alpha 4$ と $\beta 2$ を持つ受容体を拮抗阻害剤でブロックすると、ニコチンの中毒効果を少なく出来る。NACHRの $\alpha 4$ サブユニットの遺伝子を操作して、ニコチンにより強く結合するものにすると、そのマウスはもっと中毒になりやすくなり、少量のニコチンで活動性、感受性、満足度を示すようになる。ニコチンの認識増強効果は、アルツハイマー症候群、パーキンソン症のような神経退行性障害に効果があるらしく、nAChRを標的とする化合物をコリン生産性低下症の回復に役立てることが可能である。NACHRサブユニットの突然変異個体はどれも総てが自分の持つ神経伝達性アセチルコリンへの感受性=働きを向上させた。

マウスで得られた結果はヒトにも“遺伝的にニコチン中毒になりやすい人がいる”ことを示唆している。何れにせよ、喫煙をしていると神経に異常と退行が起こりますよ。