カルシウム依存性 ^{86}Rb流出とエタノール中毒：ヒト赤血球及びげっ歯類脳シナプトソームの研究

山本弘明, R. A. Harris*

European Journal of Pharmacology, **88**, 357–363 (1983)

Calcium-dependent ^{86}Rb Efflux and Ethanol Intoxication: Studies of Human Red Blood Cells and Rodent Brain Synaptosomes

Hiro-aki Yamamoto and R. Adron Harris*

ABSTRACT Effects of ethanol on calcium-dependent potassium efflux were investigated in red blood cells (RBC) from humans and brain synaptosomes from rats and mice. ^{86}Rb was used as a tracer for potassium. Synaptosomes and RBC were lysed and resealed with ^{86}Rb and calcium-EGTA buffers to regulate intracellular levels of ionized calcium. *In vitro* addition of ethanol (100 mM) stimulated the calcium-dependent ^{86}Rb efflux of synaptosomes. This stimulation was blocked by apamin, an inhibitor of the calcium-dependent potassium current of nerve cells. In addition, intracerebroventricular injection of apamin inhibited ethanol-induced narcosis in mice, providing behavioral evidence for the importance of calcium-stimulated potassium efflux in alcohol intoxication. *In vitro* addition of ethanol, propanol or butanol increased calcium-dependent ^{86}Rb efflux of human RBC at low concentrations of free calcium, but did not change the calcium-independent efflux of ^{86}Rb.

These results suggest that the calcium-dependent ^{86}Rb efflux of nerve endings may have an important role in the pharmacological and toxicological effects of ethanol.

抄録 ヒト赤血球並びにラット及びマウス脳シナプトソームを用い Ca^{2+} 依存性 K^+ 流出におけるエタノールの影響について検討した。K^+ のトレーサーとして ^{86}Rbを用いた。シナプトソーム及び赤血球は部分分解したのち細胞内レベルのCa^{2+}イオンに調節したEGTA-Ca 緩衝液で再接合した。本シナプトソームに 100mM エタノールを添加すると，Ca^{2+}依存性 ^{86}Rb 流出の促進が観察され，この促進効果は神経細胞のCa^{2+}依存性 K^+ 電流の阻害剤であるアパミンによって抑制された。アパミンのマウス側脳室投与により，エタノールにて誘発される睡眠作用が抑制され，アルコール中毒における Ca^{2+} 依存性 K^+ 流出の重要性が行動学的にも立証された。さらにエタノール，プロパノール及びブタノールをヒト赤血球に *in vitro* にて添加すると，フリー Ca^{2+} の低濃度においてCa^{2+}依存性 ^{86}Rb 流出が促進され，Ca^{2+} 非依存性 ^{86}Rb 流出は変化しなかった。以上の結果は神経末

梢での Ca^{2+} 依存性 ^{86}Rb 流出エタノール薬理学的及び毒性学的効果に対し重要な役割を演じている可能性を示唆している。

* University of Missouri, School of Medicine　ミズリー大学医学部