

論文番号 173

担当

札幌医科大学 医学部 薬理学講座

題名 (原題/訳)

Phosphorylation cascades control the actions of ethanol on cell cAMP signalling.

リン酸化カスケードが細胞 cAMP 伝達系に関するエタノールの作用を調節している

執筆者

Tabakoff B, Nelson E, Yoshimura M, Hellevuo K, Hoffman PL

掲載誌 (番号又は発行年月日)

J Biomed Sci 8(1): 44-51 (2001)

キーワード

エタノール、cAMP 伝達系、リン酸化、アデニル酸シクラーゼ、プロテインキナーゼ C

要旨

我々のこれまでの研究は、特異的なアデニル酸シクラーゼ亜型(7型; AC7)の存在下で、中等度中毒濃度のエタノールは神経伝達物質による cAMP 情報伝達カスケードの活性化を亢進することを示している。この情報系の活性化はエタノールによる中毒や耐性、身体依存形成の機序として重要な意義を持つものと思われる。我々はプロテインキナーゼ C(PKC)による AC7 のリン酸化、リン酸化 AC7 による G α 活性化の調節、AC7 リン酸化に関与している PKC 亜型について検討した。Sf9 細胞あるいは HEK293 細胞に発現した AC7 は *in vitro* での PKC 触媒サブユニットの添加によってリン酸化された。AC7 発現 HEK293 細胞の phorbol dibutyrate (PDBu)あるいはエタノールの処置で AC7 のリン酸化とその G α 反応性は亢進した。内因性に AC7 を発現しているヒト赤血白血病(erythroleukemia; HEL)細胞で、エタノールと PDBu の添加は PGE1 刺激性 AC 活性を増加した。これらの亢進は PKC δ 感受性阻害薬、rottlerin によって抑制された。さらに、HEL 細胞でのエタノールによる AC 活性の増強は PKC δ 選択的な RACK 阻害ペプチドや触媒機能が不活性化 dominant-negative PKC δ の発現によって選択的に抑制された。これらの結果は AC7 は PKC でリン酸化され機能的な活性化が生じ、エタノールは AC7 の PKC δ によるリン酸化を介して AC7 活性を亢進することを示している。