

研究・調査報告書

報告書番号	担当
48	高崎健康福祉大学薬学部細胞生理化学研究室
題名 (原題/訳)	
<p>Happyhour, a Ste20 family kinase, implicates EGFR signaling in ethanol-induced behaviors.</p> <p>Ste20 リン酸化酵素ファミリーの 1 つである“ハッピー・アワー”はエタノールによる行動変化に關与する EGFR 情報伝達の調節因子として作用する</p>	
執筆者	
Corl AB, Berger KH, Ophir-Shohat G, Gesch J, Simms JA, Bartlett SE, Heberlein U.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Cell. 137(5):949-960 (2009)	
キーワード	
アルコール、ハッピー・アワー、ショウジョウバエ、上皮増殖因子受容体 (EGFR)、Ste20 キナーゼ	
要 旨	
<p>アルコール使用障害 (alcohol use disorders ; AUDs) は個人や社会に荒廃をもたらす問題であるが、現時点では僅かな治療法しか有効となっていない。この研究では、行動に及ぼすエタノールの効果を制御している遺伝子を同定することを目的にして、ショウジョウバエの遺伝子スクリーニングを行った。エタノールの鎮静効果に対して抵抗性を示すショウジョウバエの個体から、“ハッピー・アワー” (Hppy) と名付けた変異体を同定した。Hppy 蛋白質は GCK-1 リン酸化酵素のサブファミリーである哺乳類 Ste20 リン酸化酵素ファミリーと高い相同性を持つ。エタノール誘導性鎮静作用に抵抗を示すショウジョウバエでは、Hppy 転写産物量 (蛋白質量) が低下していて、エタノール鎮静効果に対する抵抗性の亢進は Hppy の神経特異的発現によって回復した。一方、ショウジョウバエの上皮増殖因子受容体 (EGFR) 情報伝達を増強する操作を行うと、エタノール誘導性鎮静に対する抵抗性は亢進し、反対に EGFR 情報伝達の阻害では抵抗性が低下した。このことから、EGFR 情報伝達はショウジョウバエのエタノール感受性を調節していることが示された。Hppy と EGFR 経路とは遺伝的に相互作用していることから、Hppy は EGFR 情報伝達の阻害物質として機能していると考えられる。EGFR 阻害剤 (erlotinib) を処置した動物での実験で、マウスではエタノール誘導性鎮静に対する感受性の亢進が見られ、ラットではエタノール消費量の低下が見られた。EGFR 情報伝達はエタノールによる行動変化の調節で役割を果たしていると考えられ、EGFR やその情報伝達の阻害剤は AUDs の強力な治療薬となりうるであろう。</p>	