

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	13-225	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>			
Ethanol regulation of serum glucocorticoid kinase 1 expression in DBA2/J mouse prefrontal cortex. エタノールはDBA2/J マウス前頭前皮質の血清グルココルチコイドキナーゼ 1 の発現を調節している			
<b>執筆者</b>			
Costin BN, Dever SM, Miles MF.			
<b>掲載誌</b>			
PLoS One. 2013 ;8(8):e72979. doi: 10.1371/journal.pone.0072979.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
エタノール、血清グルココルチコイドキナーゼ 1 (SGK1)、アルコール依存			23991167
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b>急性投与されたエタノールは、視床下部-下垂体-副腎系 (HPA) を活性化し、副腎からグルココルチコイド (GC) を遊離させる。GC 遊離は HPA 系活性化の最終段階であり、ストレスや概日活動に対する生物学的応答に関与し、遺伝子発現を調節している。我々は以前、エタノールの急性投与が DBA2/J マウス前頭前皮質で血清グルココルチコイドキナーゼ 1 (SGK1) などの GC 応答遺伝子の調節に働いていることを示した。慢性投与されたエタノールは HPA 応答を減弱させ、このことはストレスとアルコール依存症との関連で重要である。Sgk1 がイオンチャネルや学習、記憶を調節していることから、本研究では、Sgk1 がエタノールに対する HPA に依存した急性の適応的神経応答に関係していることを検証した。この研究は、急性ならびに慢性エタノールによる Sgk1 の調節と、エタノールの作用と HPA 系との関係について特徴づけるものである。</p> <p><b>方法:</b>DBA2/J マウスを用い、以下の実験を行った。急性エタノール投与 (4 g/kg) に続く SGK1 応答と SGK1 およびリン酸化 SGK1 発現の変化を 2~24 時間で測定した。エタノールに対する感受性亢進と SGK1 およびリン酸化 SGK1 (pSGK1) レベル、コルチコステロンレベルの変化をエタノール (2.5 g/kg) を 13 日間投与したマウスで検討した。一部の実験では、副腎からの GC 遊離の影響を検討するため副腎摘出マウスを用いた。</p> <p><b>結果:</b>急性エタノール投与は、用量と時間依存的に Sgk1 mRNA 発現を増加した。急性エタノール投与は、コルチコステロンレベル、Sgk1 転写開始領域への GC 受容体の結合を増加し、副腎摘出処置はエタノールによる Sgk1 mRNA 発現誘導を阻止した。これらの結果は、エタノールは血清 GC を介して SGK1 を調節していることを示唆している。また、エタノールに対する感受性亢進 (マウスの運動量の増加) 時点でのエタノールの反復投与で、エタノールの急性効果として観察された HPA の活性化と Sgk1 の誘導 (Sgk1 mRNA 発現の増加) は抑制された。急性エタノール処置で、SGK1 の 422 番目のセリンのリン酸化 (pSGK1) は一過性に上昇し、それに続く慢性的なエタノール処置で pSGK1 レベルは元のレベルに戻った。pSGK1 の上昇の結果として、その標的である N-myc downstream-regulated gene 1 (NDRG1) のリン酸化が増加した。</p> <p><b>結論:</b>本研究の結果は、マウス前頭前皮質において、HPA 系とグルココルチコイド受容体情報伝達が急性エタノールによる Sgk1 mRNA の誘導を媒介していることを示唆している。慢性エタノールは急性エタノールで生じた SGK1 タンパク質と HPA 系による Sgk1 mRNA の誘導を修飾する。グルココルチコイド応答性伝子の発現と SGK1 での適応的な分子応答は慢性エタノール曝露による行動的変化の機序に関連している。</p>			