

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-139	13-251	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Regulation of ethanol-related behavior and ethanol metabolism by the Corazonin neurons and Corazonin receptor in <i>Drosophila melanogaster</i> . キイロショウジョウバエのエタノール関連行動とエタノール代謝のコラゾニン神経とコラゾニン受容体による制御		
執筆者		
Sha K, Choi SH, Im J, Lee GG, Loeffler F, Park JH.		
掲載誌		
PLoS One. 2014; 9(1):e87062. doi: 10.1371/journal.pone.0087062.		
キーワード		PMID:
エタノール代謝、アルコール脱水素酵素、アルデヒド脱水素酵素、キイロショウジョウバエ、神経内分泌系		24489834
要 旨		
<p>目的:慢性的なエタノール摂取は、肝硬変や様々な種類のがんなど、重篤な健康問題を生じ、それにはエタノール代謝の障害が関係している。エタノール代謝で重要な酵素はアルコール脱水素酵素(ADH)とアルデヒド脱水素酵素(ALDH)である。これらの酵素活性は、遺伝的要因(遺伝子多型)や転写・転写後調節などに影響されるが、一方、甲状腺ホルモンや成長ホルモンがADH活性とその発現に影響することが報告され、エタノールの解毒にホルモン性因子が関与している可能性があるが、しかし、ADHやALDHの酵素活性を調節する神経内分泌系については調べられていない。本研究は、モデルとしてキイロショウジョウバエ(DM)を用い、神経ペプチドのコラゾニン(Crz)とその受容体(CrzR)のエタノール代謝の制御因子としての役割について検討した。DMでCrzは脳や腹部神経節の神経分泌細胞で産生される。CrzとCrzRの変異でエタノールによる鎮静からの回復が遅れることが示されており、また、CrzRは哺乳類性腺刺激ホルモン遊離ホルモン受容体と相同性を有する。</p> <p>方法:Crz細胞欠損(Crz-CD)ならびにCrzR欠損(CrzR⁰¹)のDMを遺伝子工学的に作成した。ADHとALDHの活性は分光光度法で、アセトアルデヒドはガスクロマトグラフィー法でAdh遺伝子レベルはRT-PCR法で測定した。</p> <p>結果:Crz-CDは、エタノールによる鎮静からの回復が有意に遅く、“二日酔い”状態であった。CrzR⁰¹ならびにCrzの発現を抑制したDMでは、Crz-CDよりも激しい“二日酔い”状態を示し、このことはエタノール曝露後のアセトアルデヒドの速い蓄積と関連していた。さらに、CrzR⁰¹ではALDH活性が30%減少していて、結果として高濃度のアセトアルデヒドの蓄積が生じたと考えられる。さらに、CrzR⁰¹ではADH活性の上昇がみられたが、Crz-CDでは変化なかった。また、CrzR⁰¹ではAdh遺伝子の転写亢進が示された。機能阻害遺伝子導入による、DMのcyclic AMP依存性リン酸化酵素(PKA)の抑制は、ADH活性とAdh mRNAレベルを上昇させ、CrzRはPKA依存性にAdhの転写調節を行っていることを示している。さらに、PKAとcyclic AMP応答配列結合タンパク質(CREB)の阻害で、CrzR⁰¹に匹敵する“二日酔い”状態が生じた。</p> <p>結論:本研究の結果は、CrzR関連情報伝達系は、ALDH活性のCrz依存性調節ならびにADHのCrz非依存性転写調節を介してエタノール代謝に重要な関与をしていることを示唆している。この研究は、エタノール関連行動や代謝に神経内分泌系が関係していることを初めて示した。</p>		