

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	16-237	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
Alcohol regulates BK surface expression via Wnt/ β -catenin signaling. アルコールは Wnt/ β -カテニン情報伝達を介して BK チャネルの細胞表面での発現を制御している			
執筆者			
Velázquez-Marrero C, Burgos A, García JO, Palacio S, Marrero HG, Bernardo A, Pérez-Laspiur J, Rivera-Oliver M, Seale G, Treistman SN.			
掲載誌			
J Neurosci. 2016; 36(41):10625-10639.			
キーワード			PMID:
エタノール、耐性、BK チャネル、Wnt、 β -カテニン			27733613
要旨			
<p>目的:アルコールに対する耐性の発現は、アルコール消費の増大と、それに続く依存形成における重要なステップである。一般的に、薬物に対する耐性形成は、学習や記憶形成と類似した機構で生じていると考えられているが、その分子機序は不明である。BK チャネル[大コンダクタンス電位依存性 Ca^{2+}調節性 K^{+}チャネル]は、アルコール耐性の形成や消費の増加で重要であることが示されており、BK チャネル(BK-Ch)の細胞および分子レベルでの耐性形成機序を検討することは、飲酒行動を制御する上で重要と考えられる。本研究は、この点について研究を行った。</p> <p>方法:実験には、BK-Ch αサブユニットを発現させた HEK293 細胞と Sprague Dawley ラット胎仔から調製した海馬初代培養細胞を用いた。エタノールは 25 mM を 6 時間、細胞へ処置した。細胞での BK-Ch の発現は免疫組織染色法で解析した。新規タンパク質合成は、Click-it protein enrichment kit ならびにタンデム質量分析法で測定し、Mascot および X! Tandem で解析・同定した。タンパク質は免疫ブロット法で、BK-Ch 機能はホールセルパッチクランプ法で解析した。</p> <p>結果:海馬初代培養細胞あるいは HEK293 細胞のエタノール処置で、アルコール耐性を示す BK-Ch 機能の低下(細胞表面発現の低下と細胞内への移行)が見られ、これには新規タンパク質の合成が必要であることが示された。エタノールによる BK-Ch の局在変化に関係するタンパク質について解析した結果、主要なタンパク質としてβ-カテニンが同定された。細胞のアルコール処置は、海馬のβ-カテニンレベルを増大させ、BK-Chの細胞内移行を促進する。一方、β-カテニン合成のシクロヘキシミドによる阻害でアルコールによる BK-Ch の内部移行は阻止された。HEK293 細胞で、Wnt/β-カテニン情報伝達の阻害(IWP-2)で、エタノールによる BK-Ch 内部移行は阻止された。一方、Wnt/β-カテニン系の活性化で、BK-Ch 電流は減少した。また、BK-Ch の S10 領域内のグリコーゲン合成酵素キナーゼ(GSK)によるリン酸化部位の変異で、BK-Ch の内部移行は抑制され、Wnt/β-カテニン系は GSK によるリン酸化を介して、アルコールによる BK-Ch の内部移行を直接的に制御していることが示唆される。</p> <p>結論:本研究は、海馬でのアルコール耐性に関わる分子変化の調節機構について明らかにした。BK-Ch の細胞表面での発現は、タンパク質合成に依存した様式で Wnt/β-カテニン系が調節している。Wnt/β-カテニン系を標的とした薬物は、アルコール依存症を阻止し、治療する上で新たな可能性を示すものである。</p>			