

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	16-201	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
The unique dopamine/ecdysteroid receptor modulates ethanol-induced sedation in <i>Drosophila</i> . ショウジョウバエに特有なドパミン/エクジステロイド受容体はエタノールによる鎮静作用を調節している		
執筆者		
Petruccelli E, Li Q, Rao Y, Kitamoto T.		
掲載誌		
J Neurosci. 2016; 36:4647-4657. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3774-15.2016.		
キーワード		PMID:
アルコール、ドパミン、ショウジョウバエ、EGFR、GPCR、ステロイド		27098705
要旨		
<p>目的:ステロイドは、核ホルモン受容体を活性化し、イオンチャネルにアロステリックな効果を及ぼすことでアルコールに対する行動応答に影響を与える。一方、多くの研究結果は、ステロイドが Gタンパク質共役型受容体(GPCR)に直接結合し生化学的な効果を生じることを示している。しかし、この一般的ではないステロイド情報伝達がアルコールで生じる行動変化で果たしている生理的役割については不明な点が多い。ドパミン/エクジステロイド受容体(DopEcR)は GPCR の一種で、昆虫での主要なステロイドホルモンであるエクジステロイド[節足動物のステロイド系ホルモンで幼虫の成長、脱皮、変態を促進する]の核外での作用を仲介している。本研究は、ショウジョウバエの DopEcR が、エタノールで生じる鎮静作用で果たしている役割について検討した。</p> <p>方法:2 種類の DopEcR 変異ショウジョウバエを作成した(DopEcR^{PBI}、DopEcR^{GAL4})。さらに、ドパミン輸送体(DAT^{tmn})、ドパミン受容体(DopR^{PL00420})の変異ショウジョウバエを作成した、また、RNAiで DopEcR と EGFR (上皮成長因子受容体)の発現を抑制した。エタノールは、50%濃度をチェンバー内で曝露し、鎮静作用はショウジョウバエの姿勢維持消失で判定した。</p> <p>結果:DopEcR 変異ショウジョウバエは、エタノール曝露による鎮静の発現時間が、対照と比べて延長した。RNAi による DopEcR 欠損の結果は、ショウジョウバエの羽化後(成長後)のエタノールによる鎮静作用には、コリン作動性神経とペプチド作動性神経での DopEcR の発現が必要であることを示している。さらに、DopEcR の過剰発現、あるいは EGFR の発現抑制で、エタノールの鎮静効果は促進され、DopEcR は EGFR 情報を抑制することでエタノールの鎮静作用を促進していることが示唆された。また、ショウジョウバエへの 20E(エクジステロイド活性化体)の投与で鎮静作用は抑制され、エクジステロイドは DopEcR に対してインバースアゴニスト(逆作動薬)として働き、エタノールによる鎮静作用を促進する DopEcR の活性を抑制していることが示唆された。</p> <p>結論:本研究の結果は、アルコールに対する応答に核外 G 蛋白質共役型ステロイド受容体が関与していることを示した初めてのものである。アルコールに対するステロイド情報伝達と行動応答は進化的に保存されていることから、DopEcR と類似の哺乳類の受容体が、アルコール使用障害で同様に重要な役割を果たしているものと考えられ、この結果は、これまでとは異なるステロイド GPCR 情報伝達の機能と機序を特徴付ける基礎となるものである。</p>		