

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	17-255	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
The Arf6 activator Efa6/PSD3 confers regional specificity and modulates ethanol consumption in <i>Drosophila</i> and humans. ショウジョウバエとヒトで Arf6 活性化因子 Efa6/PSD3 は脳領域特異性をもたらシエタノール消費を調節している			
執筆者			
Gonzalez DA, Jia T, Pinzon JH, Acevedo SF, Ojelade SA, Xu B, Tay N, Desrivieres S, Hernandez JL, Banaschewski T, Buchel C, Bokde ALW, Conrod PJ, Flor H10, Frouin V, Gallinat J, Garavan H, Gowland PA, Heinz A, Ittermann B, Lathrop M, Martinot JL, Paus T, Smolka MN; IMAGEN Consortium, Rodan AR, Schumann G, Rothenfluh A.			
掲載誌			
Mol Psychiatry. 2018; 23(3):621-628. doi: 10.1038/mp.2017.112.			
キーワード			PMID:
アルコール使用障害 (AUD)、Rho GTPase、Arf6、Efa6、PSD3、ショウジョウバエ、前頭前皮質			28607459
要旨			
<p>目的: 過剰なアルコール消費は、アルコール使用障害 (AUD) や依存、そして、耐性、嗜好性などの行動的变化を導く。AUD 発症の 40-60% には、遺伝的素因が貢献していると推測されており、普遍的に発現している遺伝子 (Rho GTPase など) が、エタノールへの応答などの一連の特異的行動に関与していると示唆されている。しかし、その分子機序は不明である。先に我々は、ショウジョウバエで低分子量 GTPase Arf6 と RhoGap18B [RhoGTPase 活性化タンパク質] がエタノールによる鎮静に必要とされることを示した。本研究は、ヒトのアルコールによる行動に関連した遺伝子についてショウジョウバエを使用してさらに検討を加えた。</p> <p>方法: キイロショウジョウバエ (Fly) で研究対象とする遺伝子変異体を単離した。Fly へのエタノール処置は、エタノール飽和ガスを 30 分と 4 時間の二回曝露して行い、鎮静と急性耐性を正向反射の消失を指標に測定した。また、エタノール嗜好性は 16 時間の“2 ボトル選択”キャピラリーフィダーアッセイで測定した。Arf6GTPase は GST プルダウン法とウエスタンブロット法で測定した。ヒトでの研究は、IMAGEN コホート研究の 1363 名を対照に行った。</p> <p>結果: Fly で RhoGAP18B 情報伝達に関与している遺伝子を検索した結果、<i>Efa6</i> が得られた。Fly の <i>Arf6</i> と <i>Efa6</i> 変異体は、エタノールによる鎮静作用に感受性があり、エタノールの再曝露での急速な耐性形成を欠いていた。また、<i>Arf6</i> と <i>Efa6</i> 変異体はアルコール含有飼料への嗜好性を示した。ヒト成人でのアルコール摂取者で、<i>Arf6</i> と <i>Efa6</i> (別名 <i>PSD1-4</i>) のヒト相同遺伝子について解析した結果、<i>PSD3</i> の一塩基多型 (SNP) <i>rs13265422</i> が飲酒頻度や過剰飲酒の増加と関連していた。さらに、<i>rs13265422</i> を含んだハプロタイプは、アルコール依存び上昇と関連していた。Arf6GTPase の発現が脳で普遍的なのに対して、<i>PSD3</i> は前頭前皮質 (PFC) などの限定された脳領域に局在している。機能的 MRI 法による解析の結果、PFC 仲介性実行制御を反映する“Go/No-Go 課題”で、<i>PSD3</i> ハプロタイプは PFC 右下前頭回での信号上昇 (活性化) と関連していた。</p> <p>結論: 本研究の結果は、PFC で特異的に発現している <i>PSD3</i> は、空間的に限定された調節因子として働いて、遍在的に発現している <i>Arf6</i> の活性化に関して脳領域特異性をもたらシ、ヒトでのアルコール飲酒行動を調節していることを示唆している。</p>			