研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-210		18-209	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Mef2 induction of the immediate early gene *Hr38/Nr4a* is terminated by Sirt1 to promote ethanol tolerance.

Sirt1 は Mef2 による最初期遺伝子 *Hr38/Nr4a* の誘導を停止してエタノール耐性を促進する

執筆者

Adhikari P, Orozco D, Randhawa H, Wolf FW.

掲載誌

Genes Brain Behav. 2018: e12486. doi: 10.1111/gbb.12486.

キーワード	PMID:
アルコール、エタノール耐性、行動的可塑性、ショウジョウバエ、Hr38、最初期遺伝子、Mef2、キノコ体（mushroom body）、Sirt1	29726098

要　旨

目的：薬物投与経験のない動物への 1 回のエタノール（EtOH）投与で、EtOH 耐性や嗜好性など、引き続く投与に対する応答が変化する。EtOH による酩酊や鎮静作用に対する抵抗性が獲得される耐性形成は、EtOH による行動的可塑性の一形態として理解されている。この行動的可塑性は、部分的に、遺伝子発現や神経特性の変化に由来する。しかし、EtOH がどのようにして遺伝子発現を変化させるのか、あるいは、どのような遺伝子変化が生じるのか良く分かっていない。本研究は、これらの点について、ショウジョウバエ（Fly）を用いて検討した。

方法：Fly は w^{1118} 系統と以下の系統を使用した：$Hr38^{y214}$（*Hr38* 欠損）、*Mef2.EnR*（*Mef2* 機能抑制）、$Sirt1^{2A\text{-}7\text{-}11}$（*Sirt1* 欠損）。Fly への EtOH 処置は、55%濃度の蒸気をチェンバー内で 4 時間曝露して行い、正向反射の消失を指標に鎮静を測定して、50%の鎮静までの時間（ST50）を計測した。3.5 時間後、再び EtOH 曝露を行い ST50 の差異から耐性を評価した。EtOH（15%）嗜好性はキャピラリーフィダーアッセイで測定した。組織タンパク質発現はホールマウント免疫組織化学法で解析した。mRNA は qPCR 法で測定した。

結果：Fly の急性アルコール曝露で、哺乳類核ホルモン受容体 Nr4a の相同対である *Hr38* の発現が増加した。*Hr38* は Mef2 転写因子で誘導される。*Mef2* 機能抑制 Fly の実験は、EtOH が Mef2 を活性化して *Hr38* を誘導することを示した。さらに、*Sirt1* 欠損 Fly の実験から、*Hr38* 誘導の停止には Sirt1 が必要であることが示された。*Hr38* の欠損で EtOH 耐性と嗜好性が低下した。同様に、神経系、特にキノコ体［昆虫の記憶や学習を司る中枢神経系］での Mef2 活性の減少で EtOH 耐性は低下し、Sirt1 は EtOH 耐性を促進した。*Sirt1* 欠損 Fly での *Hr38* 発現の減少で、EtOH 耐性は回復し、このことは *Hr38* 発現の誘導と停止の両方が行動的可塑性の進展に重要であることを示している。

結論：本研究の結果は、EtOH は Mef2 に直接、あるいは、その情報伝達上流に作用して神経系での遺伝子発現を生じること、Hr38 は最初期転写因子として機能して EtOH の行動的可塑性を促進すること、また、耐性の調節には最初期転写応答の正確で一時的な停止が必要であることを示唆している。EtOH によるシナプス機能の調節は、進化的に保存されている Mef2/Sirt1/Hr38 経路を介して進行すると考えられる。