

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	23-285	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Brain-specific serine/threonine-protein kinase 1 is a substrate of protein kinase C epsilon involved in sex-specific ethanol and anxiety phenotypes. 脳特異的セリン/スレオニンプロテインキナーゼ 1 は、エタノールによる性特異的な不安症状に関与するプロテインキナーゼ C の基質である		
執筆者		
Dugan MP, Maiya R, Fleischer C, Bajo M, Snyder AE, Koduri A, Srinivasan S, Roberto M, Messing RO.		
掲載誌		
Addict Biol. 2024; 29(3):e13388. doi: 10.1111/adb.13388.		
キーワード		PMID:
アルコール、不安症状、プロテインキナーゼ C ϵ 、BRSK1、性依存性		38497285
要旨		
<p>目的: プロテインキナーゼ ϵ (PKC ϵ) はエタノール (EtOH) 消費、嗜好性、酩酊、報酬、不安様行動を調節している。また、アルコール使用障害での役割も示唆されている。しかし、これらの行動に関与している PKC ϵ 下流情報の基質は良く分かっていない。我々は、PKC ϵ の基質として脳特異的セリン/スレオニンプロテインキナーゼ 1 (BRSK1) を同定した。BRSK1 は神経細胞脱分極やシナプス小胞遊離での役割が報告されている。本研究は、BRSK1 が PKC ϵ 依存性の EtOH 応答と不安様行動を仲介している可能性について、<i>Brsk1</i> 欠損マウスを使用して EtOH 関連および不安関連行動と、EtOH に対する身体的応答における BRSK1 の役割を評価して検討した。</p> <p>方法: <i>Brsk1</i> 欠損 (<i>Brsk1</i>^{-/-}) マウスと C57BL/6J マウス (WT) を使用した。マウスから扁桃体中心核 (CeA) を含む脳切片を調製して、GABA 性微小抑制性後シナプス電流 (mIPSC) をホールセルパッチクランプ法で測定した。マウスの行動は、正向反射消失 (LORR)、固定ローターロード試験 (FRR) [協調性運動の評価]、高架十字迷路試験で評価した。マウスの EtOH 消費と嗜好性は EtOH (3-10%) 24 時間接近間欠的 2 ボトル選択法で、さらに、EtOH 嗜好性は条件付け場所嗜好性試験 (CPP) で評価した。PKC ϵ 基質は WT マウス脳で <i>in vitro</i> キナーゼアッセイで解析した。</p> <p>結果: マウス脳で PKC ϵ 基質の <i>in vitro</i> キナーゼアッセイで BRSK1 は PKC ϵ によってリン酸化されることが確認された。<i>Prkce</i>^{-/-} マウスでの報告と同様に、雄性および雌性 <i>Brsk1</i>^{-/-} マウスは WT と比べて LORR 時間が延長され EtOH の急性鎮静-催眠効果に対して感受性が高かった。<i>Prkce</i>^{-/-} マウスとは異なり、<i>Brsk1</i>^{-/-} マウスで EtOH による運動失調は見られなかった。<i>Prkce</i>^{-/-} マウスの EtOH の消費と嗜好性は両性のマウスで低下することが報告されているが、これらは <i>Brsk1</i>^{-/-} マウスでは雌性マウスでのみ低下した。<i>Prkce</i>^{-/-} マウスでは不安様行動が低下するが、雄性 <i>Brsk1</i>^{-/-} マウスで不安様行動の増加が認められた。<i>Ex vivo</i> 脳切片の電気生理学的解析で、CeA の EtOH による GABA 遊離の促進は、雄性 <i>Prkce</i>^{-/-} マウスと同様に、雄性 <i>Brsk1</i>^{-/-} マウスでは見られなかった。</p> <p>結論: 本研究は、BRSK1 は PKC ϵ の標的であり、EtOH に対する PKC ϵ 依存性のいくつかの行動的ならびに身体的応答を性特異的な様式で仲介していることを示した。BRSK1 は不安様行動の調節で PKC ϵ とは異なる役割を果たしていること、EtOH の鎮静催眠効果には BRSK1 で調節される神経回路が関与しているが、協調運動に対する EtOH の効果は他の神経回路と PKC ϵ 基質が関与していることが示唆される。さらに、BRSK1 は EtOH 消費と不安行動の調節で、雌性マウスで性特異的な役割を果たしていることが示唆される。PKC ϵ 情報下流で関与する他の基質の同定は、AUD と不安での性特異的な新たな治療の開発につながると考えられる。</p>		