

Differentially expressed genes in the nucleus accumbens from chronically ethanol-administered rat

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15691

学位授与番号	医博甲第1507号		
学位授与年月日	平成14年3月22日		
氏名	冷 双 英		
学位論文題目	Differentially Expressed Genes in the Nucleus Accumbens from Chronically Ethanol-Administered Rat (慢性エタノール投与ラット側坐核で発現変化する遺伝子群)		
論文審査委員	主 査	教 授	荻 野 景 規
	副 査	教 授	加 藤 聖
		教 授	吉 本 谷 博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

側坐核(Nucleus Accumbens; NA)は脳報酬系の中心として Ethanol(EtOH)による耐性・依存形成に重要な役割を果たすと考えられている。一方, EtOH の遺伝子発現への関わりは十分に知られていないが, 長期 EtOH 摂取時に脳報酬系の一部では神経伝達物質受容体の増加も報告されている。長期 EtOH 摂取時に NA に生じる遺伝子発現変化は NA の機能及びその変化を反映するばかりではなく, EtOH による遺伝子発現調節機構を知る手がかりともなり得る。そこで, 本研究では EtOH 慢性投与ラットを作成し, differential display-RTPCR(DD-RTPCR)法を用い, NA に生じている遺伝子発現変化を検討した。睡眠障害に関与するとされる青斑核(Locus Coeruleus; LC)及び直接依存に関係しないと考えられる小脳(cerebellum; CE)における変化を比較対象とした。

得られた結果は以下のように要約される。

- 1 primer set あたり対照群-投与群 pair のいずれからも, 300 cDNA 断片以上が増幅されるので, 計 24sets 使用により約 10, 000 の cDNA 断片, 即ち全 mRNA の約 1%を screen した所, 約 150 断片に対照群-投与群間で発現量に差が認められた。
2. Reverse Northern blot 解析で, このうち約 16%に対照群-投与群 pair 間に発現量の差が認められたことから, NA に発現する mRNA の 0.1-0.2%が, 直接・間接を問わず EtOH 投与の影響を受けた可能性が示唆された。
3. aldehyde reductase, proto-oncogene Ret, glutamate dehydrogenase の他, 5 断片はヒト及びマウスの mRNA と homology を示し, 残りの断片は ESTs でのみ登録されているか未知であった。
4. aldehyde reductase と glutamate dehydrogenase の高発現は投与群 NA と LC で認められ, 局所での EtOH 代謝と直接関与すると考えられた。
5. ヒト及びマウスの TGF- β 1 mRNA と高い homology を示す clone18 は 3 部位ともに EtOH 投与群で高発現が認められ, NA に特有な変化ではなかった。
6. EtOH 投与群と対照群 NA においてのみ発現量の差が大きい clone 10 と 118 は 5' rapid amplification of cDNA end (5'RACE)法により配列解析を行った。Clone 10 は一部上流配列が EST228812 として登録されていたものの 2.5Kb 解析後も coding 配列の同定には至っていない。clone 118 はほぼ全 coding 配列を解析し, 脱髄性疾患モデルマウス quaking の責任遺伝子としてえられた QKI mRNA と高い homology を示すことから, NA における髄鞘保護による依存形成の一因になるものと推定された。

以上の結果より, 長期 EtOH 投与時には脳において, 部位特異的な遺伝子発現変化や共通する変化が存在することが示され, 特に NA にのみ生じる遺伝子変化は原因・結果を問わず依存と関与するものとして興味深い。社会的にも医学的にも重要な課題であるアルコール依存形成の生物学的側面の解析に寄与する価値ある労作であると評価された。