

28SE-am08

大脳皮質ニューロン初代培養系における下垂体細胞アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド PACAP による Prodynorphin mRNA 発現誘導機構の解析

○福地 守¹, 董 迎旭¹, 井上 南¹, 田淵 明子¹, 津田 正明¹ (¹富山大院薬)

[目的] 下垂体細胞アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド PACAP は、VIP/セクレチン/グルカゴンファミリーに属する神経ペプチドである。近年、記憶・学習や情動行動等の高次脳・神経機能発現や、統合失調症等の精神疾患との関連性が報告されている。我々は、脳・神経系における PACAP の機能発現を解明するため、PACAP により誘導される遺伝子の発現制御機構を解析している。この解析の中で、我々は、PACAP により Prodynorphin (Pdyn) mRNA 発現が誘導されることを明らかにした。そこで本研究では、PACAP による Pdyn 遺伝子発現誘導機構を解析した。

[方法] 培養 5 日目のラット大脳皮質ニューロン初代培養を、100nM PACAP で処理し、回収した RNA を用いて、Pdyn およびその他目的とする mRNA 発現を定量的 RT-PCR 法により測定した。各種阻害剤は、PACAP 処理の 10 分前に行った。

[結果・考察] PACAP 処理により、Pdyn mRNA 発現の有意な上昇が認められた。この発現誘導は、PACAP レセプター PAC1 阻害剤、および PACAP/VIP レセプター VPAC1/2 阻害剤により一部抑制された。また、VIP 処理によっても Pdyn mRNA 発現の有意な上昇が認められたことから、PACAP/VIP シグナルにより Pdyn mRNA 発現が誘導されることが示唆された。さらに、PACAP による Pdyn mRNA 発現誘導は、Protein kinase A (PKA) 阻害剤、または PKC 阻害剤のいずれかの単独処理により完全に抑制された。したがって PACAP による Pdyn mRNA 発現誘導には、PKA および PKC の協調的な活性化を必要とすることが示唆された。ところで、PACAP は神経因性疼痛にも関与しており、PACAP ノックアウトマウスではこの疼痛の起こらないことが報告されている。また、慢性疼痛などにおいて Pdyn 遺伝子発現誘導が認められる。以上より、PACAP による Pdyn mRNA 発現上昇は、疼痛発症に関与することが予想された。