
総 説

セロトニン 2C 受容体と RNA 編集

—飲酒行動への関与について—

田 中 雅 樹*

京都府立医科大学大学院医学研究科生体構造科学

Serotonin 2C Receptor and RNA Editing

—Involvement in Alcohol Drinking Behavior—

Masaki Tanaka

*Department of Anatomy and Neurobiology,**Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science***抄 録**

セロトニン 2C 受容体 (5-HT_{2c}R) は G タンパク質に共役する 7 回膜貫通型受容体 (GPCR) で中枢神経系に発現し、扁桃核、側坐核、海馬、視床下部など大脳辺縁系と呼ばれる領域に比較的発現が強く、薬理学的な研究からも情動、摂食、睡眠等に関与することが示されている。受容体以下は Gq/11, Ga12/13 や Gai に共役しイノシトール 3 リン酸, Ca²⁺, cAMP 等種々の経路が活性化することが報告されている。転写後調節機構の一つとして RNA 編集があり、哺乳類の RNA は 2 重鎖の部分でアデノシンが編集酵素 ADAR1, 2 により脱アミノ化されてイノシンとなる。ほとんどの編集部位は非コード領域に存在するが, 5-HT_{2c}R は例外的に exon 内に RNA 編集を受ける唯一の GPCR として知られている。編集は第 2 細胞内ループのアミノ酸配列をコードする exon5 内の 5 か所で起き、イノシンはグアノシンのように振る舞うので結果として 156, 158, 160 番目の 3 か所のアミノ酸残基 (イソロイシン-アスパラギン-イソロイシン, INI) に置換が起き、種々のアイソフォームを生じる可能性がある。RNA 編集を受けると 5-HT の結合能や G タンパク質の共役能が変化し、5-HT_{2c}R の受容体活性に影響する。我々はアルコール依存形成に 5-HT_{2c}R の RNA 編集が関与する可能性を、アルコール嗜好性の異なる系統のマウスを慢性的にアルコールに暴露して示した。このように種々の環境下で 5-HT_{2c}R の RNA 編集度が変化し疾患発症に関与することも考慮する必要があるだろう。

キーワード：セロトニン 2C 受容体 (5-HT_{2c}R), RNA 編集, アルコール摂取, 側坐核。

Abstract

Serotonin 2C receptor (5-HT_{2c}R) belongs to the superfamily of seven transmembrane domain receptors coupled to G proteins (GPCR). It is expressed in the central nervous system, and relatively

平成29年 5 月 24 日 受付

*連絡先 田中雅樹 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
mtanaka@koto.kpu-m.ac.jp

high in so called limbic system, such as amygdala, nucleus accumbens, hippocampus, and hypothalamus. From its expression and pharmacological study, 5-HT_{2c}R is considered to be involved in emotion, hypothalamic function, and so on. RNA editing is known as one of the posttranscriptional modification mechanisms. In mammals, adenosine is converted to inosine by deamination enzyme, ADAR1 and ADAR2. 5-HT_{2c}R is the sole GPCR subjected to RNA editing within coding region. It has five editing sites in the exon 5 which encodes the second intracellular loop. Consequently, three amino acids residues (I156, N158, and I160) of the unedited receptor (INI) may be altered to different editing isoforms, resulting the change of receptor activity such as 5-HT potency and G-protein coupling.

We have been studying 5-HT_{2c}R in terms of alcohol preference. We reported that 5-HT_{2c}R in the nucleus accumbens is involved in enhanced alcohol intake after chronic alcohol exposure and 5-HT_{2c}R mRNA editing is crucial for determining the alcohol preference using different strain mice and genetically modified mice. RNA editing of this receptor may play a role in the development of mental disorders.

Key Words: 5-HT_{2c}R, RNA editing, Alcohol intake, Nucleus accumbens.

はじめに

本稿では著者らが2010年頃より研究を進めてきた、セロトニン2C受容体(5-HT_{2c}R)について述べ、次にこの受容体が転写後に受けるユニークな修飾機構、RNA編集について述べる。そして著者らの研究データをもとに5-HT_{2c}RとそのRNA編集がアルコール摂取に関与することを概説する。

5-HT_{2c}Rについて

5-HTが神経伝達物質として同定されてから¹⁾、情動調節を含む多くの機能が示されてきた。LSD(Lysergic acid diethylamide)は幻覚剤であるが、5-HTと構造が類似しており、5-HT受容体と高い親和性を持つ。精神状態を維持したり、気分の調節に5-HTが関与するとされ、これまで情動、睡眠覚醒、攻撃性、食欲、学習や統合失調症、うつ病等の精神疾患における5-HTの役割について多くの研究がなされている²⁾。セロトニンを産生するニューロンの脳における分布は古典的な組織蛍光法による検索で、脳幹縫線核に属するB1~B9と称される領域に存在し、軸索を前脳や脊髄に投射していることが報告された³⁾。分子構造や薬理学的特性から5-HT受容体は5-HT₁R~5-HT₇Rの7つのファミリーに分類され⁴⁾、5-HT₃Rはイオンチャネル型であるがそれ以外はGタンパク質に共役する7回膜貫通型受容体(G protein coupled receptor,

GPCR)である。5-HT₃R以外はさらに異なるサブタイプが存在し、少なくとも15種類以上知られている⁵⁾。

5-HT_{2c}Rは5-HT_{1A}Rや5-HT_{1B}Rとよく似た5-HT結合能を持つがアミノ酸配列から5-HT_{2A}R、5-HT_{2B}Rと同じファミリーを形成して、5-HT_{2A}Rとは57%の相同性がある⁶⁾。5-HT_{2c}R遺伝子はX染色体にあり⁷⁾、選択的スプライシングによるバリエーションが存在し、また後述するように転写後RNA編集を受けて種々のアイソフォームが存在する⁸⁾。5-HT_{2c}Rの脳における分布は多様な機能を推測する助けとなる。これまで³Hトリチウム標識によるオートラジオグラフィや免疫組織化学、*in situ hybridization*によるmRNA発現などで中枢神経系には広く存在するが、末梢神経系にはほとんど発現がないことが分っている⁹⁾。中枢神経系では5-HT_{2A}Rや5-HT_{2B}Rより広く分布し、特に脈絡叢の上皮に強発現している¹⁰⁾。次に前頭皮質、前嗅覚核、外側手綱核、海馬、扁桃核、大脳基底核(尾状核、黒質)、帯状回、側坐核、腹側被蓋野、視床下部などいわゆる大脳辺縁系と呼ばれる領域に発現が認められる¹¹⁾¹²⁾。ヒト脳でも大脳皮質、小脳、黒質に報告されている¹³⁾。2重蛍光染色検索で前頭皮質においては5-HT_{2c}Rはパーブアルブミン陽性のGABAニューロンに発現している¹⁴⁾。Binding studyなどで5-HT_{2c}Rは主にシナプス後膜に存在するが、脳部位によっては前シナプスにも存在することが分った¹⁵⁾。これらの

5-HT_{2c}R の分布パターンやアゴニスト、アンタゴニストを用いた薬理的な研究から、情動、視床下部機能等に関与することが示されている。

この受容体の本来の生理機能が障害されると疾患、例えば肥満や情動障害、不安症、依存症、癲癇、睡眠障害になることが想像され、これらは 5-HT_{2c}R をノックアウトしたマウスの解析の知見からも支持されている¹⁶⁻¹⁸。最近 5-HT_{2c}R のアゴニスト、ロルカセリン (Lorcaserin) が中枢性の抗肥満薬として米国 FDA (Food and Drug Administration) から認可をうけた¹⁹。5-HT_{2c}R は GPCR に属し、Gq/11, Ga12/13 や Gai に共役し、セカンドメッセンジャーレベルを調節する。セカンドメッセンジャーとしてはイノシトール 3 リン酸、Ca²⁺、cAMP、アラキドン酸、さらには cGMP、ERK1/2 や PKC などの活性化についても報告されている^{9,20}。これらの pathway の一つもしくはいくつかの変化が 5-HT_{2c}R に起因する疾患の発症に関与することが想定され、受容体に作用する創薬が考えられる。しかしリガンド非依存性に活性 (constitutive activity) があつたり、RNA 編集を受けてアミノ酸配列が変化する

るので単純ではない。

RNA 編集とは

遺伝子産物の多様性は同一ゲノムでも転写後修飾によって生じ得る。よく知られている選択的スプライシングは哺乳類では 70% 以上の遺伝子がスプライシングバリエーションを生じるとされる²¹。もう一つの転写後調節が RNA 編集で、脊椎動物では RNA のアデノシン (adenosine, A) がイノシン (inosine, I) に ADAR (adenosine deaminase acting on RNA) と呼ばれる酵素によって脱アミノ化される。イノシンは化学構造上の類似性から翻訳時にグアノシン (guanosine, G) と認識される (図 1)。ADAR は ADAR1-3 の 3 種類が同定されたが、ADAR3 は現在基質となる RNA が知られていない²²。RNA はエネルギー的には不安定で、そのため環境の変化にすぐ反応できるよう RNA 編集が起きると考えられている²³。RNA 編集は大部分が 3' または 5' 端の non-coding 領域に起こりシスエレメントとして働き遺伝子発現を調節する。わ

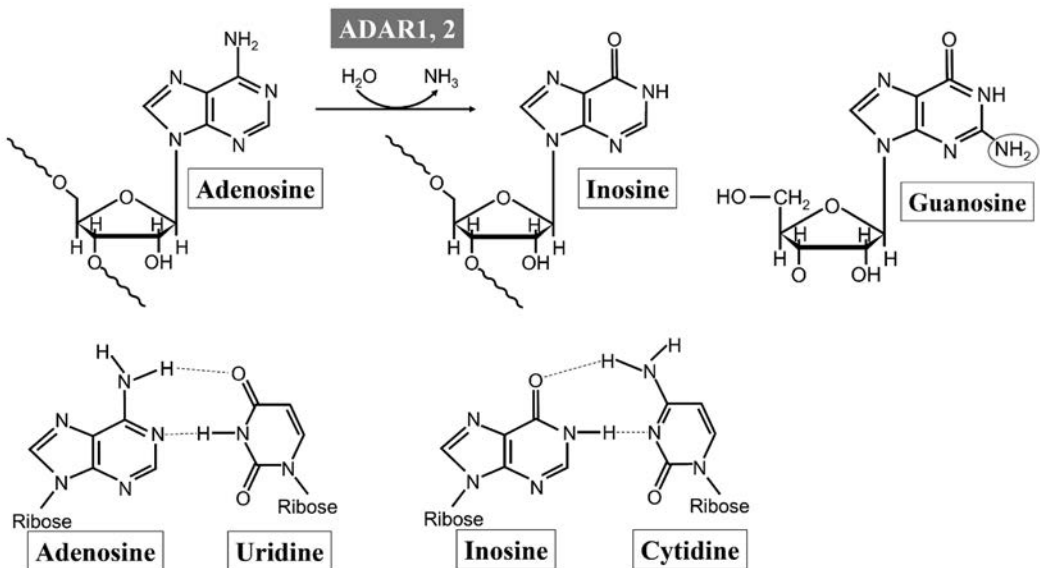


図 1 Adenosine → Inosine への編集 RNA 編集酵素 ADAR1 および ADAR2 によりアデノシンがイノシンに脱アミノ化される。イノシンは構造上グアノシンに類似しており、グアノシンのように振る舞ってシチジンと塩基対を作る。

ずか30以下の遺伝子がcoding領域にRNA編集を受けることが知られ、この場合編集を受けるとアミノ酸配列が変化したアイソフォームができることになる²²⁾。

coding領域に編集を受ける遺伝子の多くはイオンチャネルや神経伝達物質受容体で、最もよく解析されているのが哺乳類のAMPA型グルタミン酸受容体を構成するサブユニットGluR2とGPCRの5-HT_{2c}Rで、共に中枢神経系の神経伝達物質受容体である。Ca²⁺流入に参与するGluR2は2か所で編集を受け、Q/R siteはADAR2によりアミノ酸グルタミン(Q)がアルギニン(R)に置換され、R/G siteはADAR1とADAR2の両者によりRがグリシン(G)に置換される。通常GluR2のQ/R siteは100%RNA編集を受けて、Ca²⁺の細胞内流入を阻害しているが、編集率が低下するとCa²⁺の透過性が増加し、神経細胞死を引き起こす。このGluR2 Q/R siteの脊髄前角ニューロンにおけるRNA編集率の低下が筋萎縮性側索硬化症の一因であることが示唆されている²⁴⁾。

一方5-HT_{2c}Rは第2細胞内ループを構成するexon 5の5か所(A-E site)のアデノシンがイノシンに変換されることが可能で、A, B siteはADAR1のみに編集され、D siteはADAR2のみ、C, E siteは両者による編集を受ける(図2A)。第2細胞内ループはGタンパク質の共役に重要な部分で、共役能がその後の細胞内シグナリングカスケードに影響を及ぼす。5か所それぞれの編集の有無により156, 158, 160番目の3か所のアミノ酸残基(イソロイシン-アスパラギン-イソロイシン, INI)において置換が起きる(図2B)。A, B siteで編集を受けると未編集のイソロイシン(I)からバリン(V)かメチオニン(M)に、C, E siteは未編集のアスパラギン(N)がアスパラギン酸(D)、セリン(S)、グリシン(G)に、D siteはIがVに置き換わる可能性がある(図2C)。このため結局3か所のアミノ酸の組合せは3×4×2、計24種類のアイソフォームが理論上生じ得ることになるが、実際に存在が報告されているのは14種類である⁹⁾²⁵⁾。5か所全てに編集が起るとVGV型となる。編集型は未

編集型(INI)よりconstitutive activityが低下する。この低下の程度は編集の程度と相関することが示された²⁶⁾。さらに5-HTに対する感受性や受容体結合能はアイソフォームにより異なることも報告された²⁷⁻²⁹⁾。我々も*in vitro*の実験系で5-HT_{2c}Rの活性がconstitutive activity及び5-HT刺激後の受容体活性度をイノシトールリン酸の産生で測定すると未編集のINIが最も高く全編集型のVGVが最も低いという結果になった(図3)³⁰⁾。

どの5-HT_{2c}Rアイソフォームが多いのかについては種差や脳の部位差が報告されている。全脳で最も多いアイソフォームはヒトではVSVで、ラットではVNVである。ただヒトでは視床、視床下部、扁桃体ではVSVが多いが、小脳ではISV、海馬ではVSIが多く部位差がある²⁵⁾。我々の調べた3系統のマウス側坐核や背側縫線核ではVNV型が最も多いアイソフォームであったが、2番目に多いのは、側坐核ではVSV、背側縫線核ではVNIとアイソフォームに部位差が認められた³⁰⁾。前章で述べたとおり5-HT_{2c}Rが関与する情動、精神障害では5-HT_{2c}RのRNA編集率の変化が認められるのではないかということが想像される。実際うつ病や自殺者ではRNA編集頻度が変化したという報告³¹⁻³³⁾や急性ストレスや抗うつ薬投与によりマウス前頭皮質でRNA編集頻度が変化するという報告がある³⁴⁾。

アルコール飲酒行動と5-HT_{2c}R

アルコールは慢性的に多量に摂取すると依存症に陥いるが、これには脳内の神経伝達物質の異常、特に脳の報酬系と呼ばれる中脳腹側被蓋野から上行性に側坐核(Nucleus Accumbens, NAc)を含む腹側線条体に投射するドーパミンニューロンが中心的役割を果たす³⁵⁾。このドーパミンニューロン系を修飾する系の一つとして脳幹背側縫線核から側坐核に投射する5-HTニューロン系があり、我々はマウス(C57BL/6J)にアルコールを慢性的に暴露させると、飲酒量が増加し、それには5-HT_{2c}Rが関与することを報告した³⁶⁾。このモデル作成の方法は図4に示すようにチャンバーにケージごとマウスを入

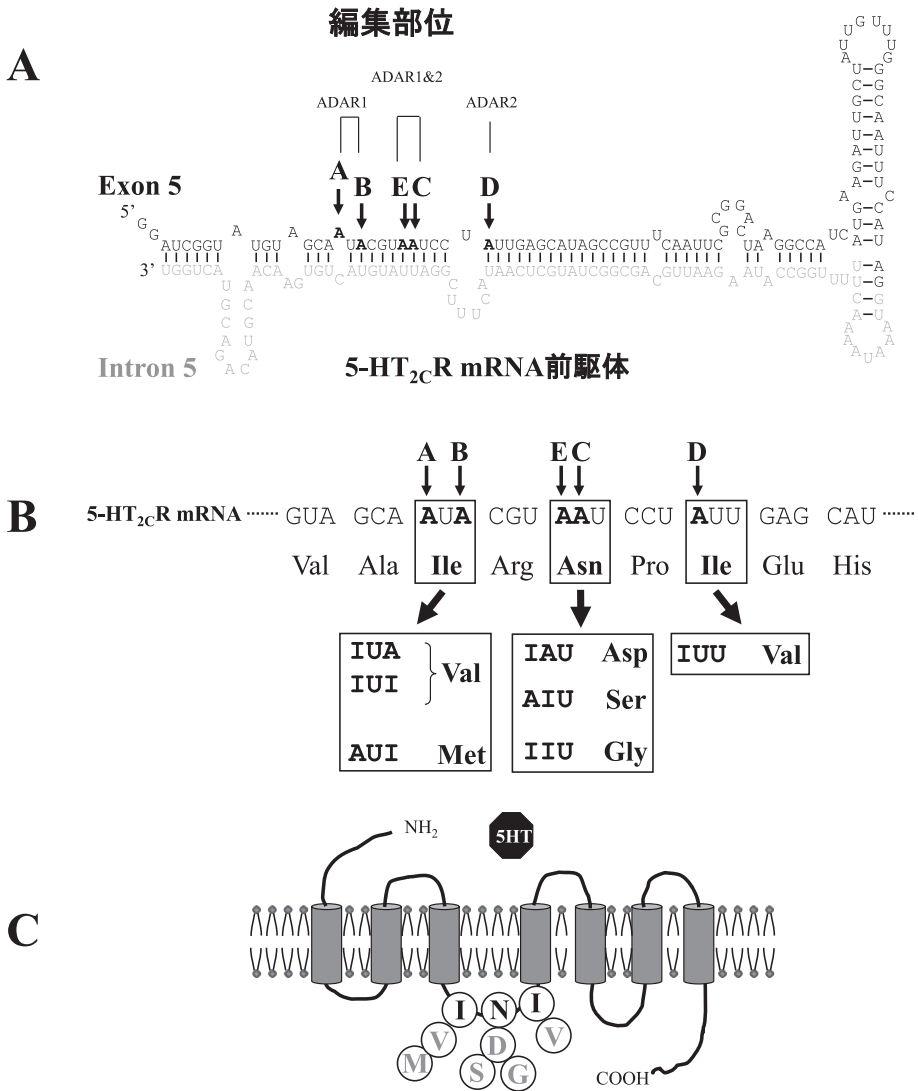


図2 A: 5-HT_{2C}R mRNA の5カ所の編集部位. exon5 と intron5 が2重鎖を作る部位 (A-E) に編集が起きる. B: A-E の5カ所の編集の有無により 156, 158, 160番目のアミノ酸残基が置換される可能性がある. C: 5-HT_{2C}R の構造. 第2細胞内ループの3カ所のアミノ酸が置換される. 未編集型は 156, 158, 160番目のアミノ酸がINIで, それぞれ 156番目は V, M, 158番目は D, S, G, 160番目は V に置換され得る.

れ, 気化したエタノール蒸気を1日4時間20日間連続で吸引させる. このように慢性的にアルコールに暴露させると暴露後のアルコール摂取量がコントロール群より増加する. しかし飲水量には変化が見られない. このマウスを解析すると, 側坐核に於いて他の5-HT受容体に比べて5-HT_{2C}Rの発現が遺伝子, タンパク質レベルで

増加しており, 5-HT_{2C}Rに対する特異的なアンタゴニスト (SB242084) を側坐核に投与すると飲酒量の増加が抑制されることから, 側坐核の5-HT_{2C}Rがアルコール嗜好性の獲得に関与していることが強く示唆された³⁶⁾.

実はマウスのアルコールに対する嗜好性は系統差があることが知られており, C57BL/6J

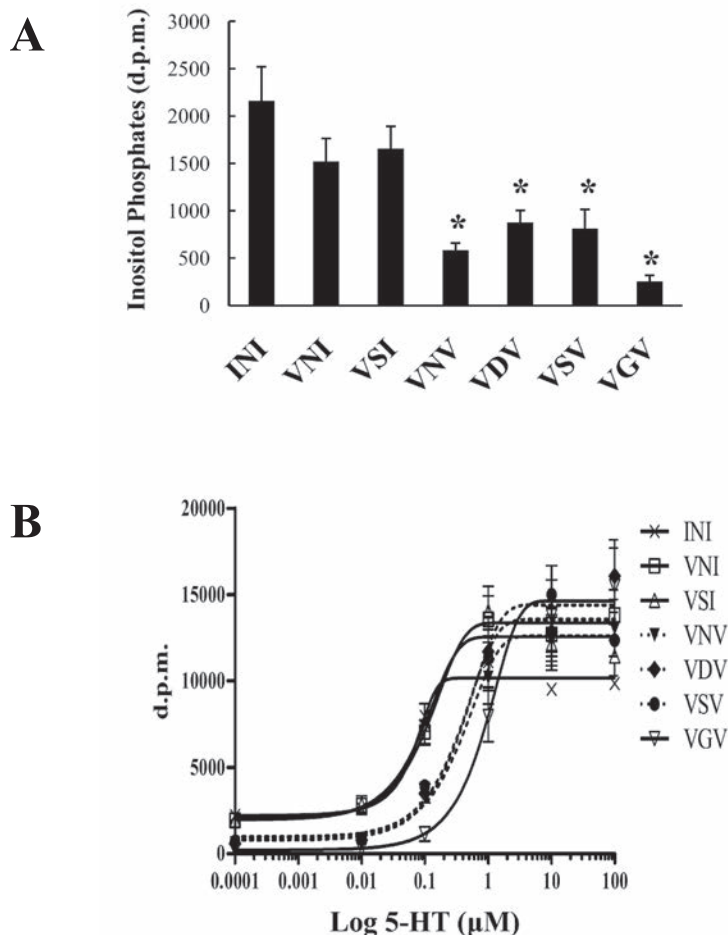


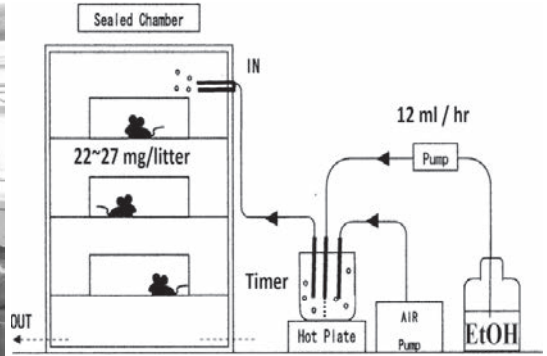
図3 培養細胞 (HeLa) に各5-HT_{2c}Rアイソフォームを発現させて受容体活性を測定. A: 5-HT_{2c}Rのbasal activityをイノシトールリン酸産生量で評価すると, VXV型の2か所がRNA編集によりVに置換されたアイソフォームの産生量が未編集型のINIに比べて有意に低い. B: 5-HT刺激後の受容体活性を³Hイノシトール産生量で測定

(C57) はアルコール暴露後飲酒量が増加するが, C3H/HeJ (C3H) や DBA/2J (DBA) は増加しない³⁷⁾. そこでこれら C3H や DBA マウスにも慢性アルコール暴露して, 飲酒量を調べた. 先行論文通り C57 はアルコール摂取量が増加したが C3H や DBA は変化がなかった. また, 側坐核での 5-HT_{2c}R 発現は C57 では増加したが, C3H, DBA では増加が見られず, 側坐核の 5-HT_{2c}R がマウスアルコール嗜好性の系統差に関与していることが疑われた. 一方前章で述べたように 5-HT_{2c}R は RNA 編集を受けることから, 5-HT_{2c}R

mRNA の編集率を調べると, C57 では側坐核で編集を受けたアイソフォームの増加が見られたが, 海馬では変化はなかった (表1). 特に3つのアミノ酸の最初と最後がバリン (V) に置換したアイソフォーム (VGV, VNV, VSV, VDV), まとめると VXV というタイプの発現において C57 では有意に増加が見られたが, C3H, DBA の系統では編集された VXV 型のアイソフォームの増加が見られなかった (図5). RNA 編集酵素, ADAR1, ADAR2 の発現も C57 の側坐核では増加していたが, C3H, DBA では増加が見られな



図4 アルコール暴露させるためのチャンバー。ケージごとマウスを入れて、アルコール気化蒸気を20日間吸引させる。



かった。以上の結果はアルコール嗜好性のあるC57では5-HT_{2c}R mRNAの編集頻度の増加が慢性アルコール暴露によって生じるが、嗜好性が見られないC3H, DBA系統ではRNA編集頻度に変化ないという結果になった。この結果については、5-HT_{2c}RのRNA編集頻度が増加することが、アルコール嗜好性を生むのか、もしくは慢性的なアルコール暴露の結果としてC57マウスでは編集頻度が増加したのかという2通りの解釈ができる。そのどちらであるのかを確かめるために、C57の遺伝的背景を持つが、5-HT_{2c}RのRNA編集を起こさない、ノックインマウス(INIマウス)を用いて慢性アルコール暴露後の飲酒量を測定した。ADARはRNAの2重鎖構造を認識して編集を起こす。5-HT_{2c}Rのexon5はintron5と2重鎖を作っており、INIマウスは編集部位5カ所を含む領域に相対するintron5の部分削除したC57の遺伝的背景を持つ遺伝子改変マウスである(図6A)³⁸。結果であるが、野生型は飲酒量が増加したが、INIマウスは変化が見られず、側坐核における5-HT_{2c}Rの発現増加もなかった(図6B)。これは5-HT_{2c}R mRNAの編集頻度の変化がマウスの慢性アルコール暴露後のアルコール嗜好性を決定していることを示している³⁰。ちなみにINIマウスは摂食量や飲水量、体重増加や寿命に野生型と比べて差は

ない。これに対して5カ所のアデノシンがすべてイノシンに脱アミノ化される、VGVマウスでは摂食量は増加するが、体重の増加が遅いという表現形を示すことが知られている³⁸。

以上、まとめると、アルコール依存症という現代社会で問題になっている疾患は慢性アルコール飲酒後の脳における5-HT_{2c}RのRNA編集頻度の変化が関与している可能性を我々の研究から指摘できたとと言える。

今後の展望

今回はINIマウスという5-HT_{2c}RのRNA編集が起きないマウスを用いてアルコール飲酒と5-HT_{2c}Rとの関与を明らかにしたが、このマウスは中枢神経系全体に渡って5-HT_{2c}Rの編集が起こらない状態にある。実際に側坐核の5-HT_{2c}R編集が飲酒癖に関与するのかを確かめる必要がある。C57のマウスに慢性アルコール暴露を行って、5カ所の編集部位それぞれで編集程度を調べると、図7のように側坐核のD siteのみで有意な編集率の増加がみられた。D siteはADAR2特異的な編集部位であることから、次に側坐核のみでADAR2を抑制して、RNA編集を抑える実験を開始している。用いる動物はC57の背景を持ち、ADAR2の脱アミノ活性のある部位(Intron6-9)にLoxP siteを入れて、Cre

表1

NAC of C57BL/6J		
Isoforms	Control (N=58)	Alcohol (N=58)
INI	2 (3%)	2 (3%)
ISI	0 (0%)	0 (0%)
INV	3 (5%)	0 (0%)
IGV	0 (0%)	0 (0%)
VGI	1 (2%)	1 (2%)
VNI	12 (21%)	4 (7%)
VSI	6 (10%)	3 (5%)
VDI	0 (0%)	0 (0%)
VGW	1 (2%)	1 (2%)
VNV	23 (40%)	36 (62%) ^a
VSV	9 (16%)	6 (10%)
VDV	1 (2%)	5 (9%)
	} VXV 34 (59%)	} VXV 48 (83%)** P<0.01

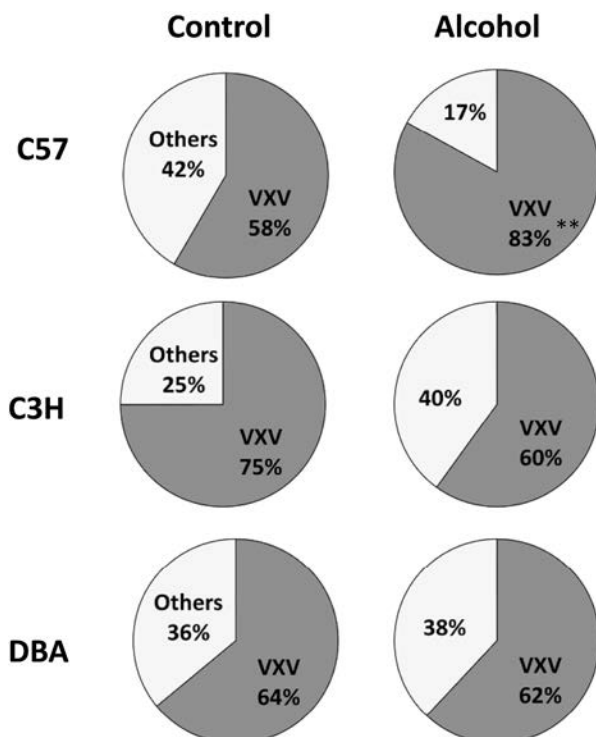


図5 慢性アルコール暴露後と対照群との側坐核における編集率を円グラフで各マウス系統ごとに表したもの。少なくとも156, 158番目の2か所がVに置換された編集型VXVの割合がC57のみ有意に増加している (** P < 0.01)。C3HやDBAではアルコール暴露させてもVXV型の増加はみられない。

の原著論文刊行に多大な貢献をされたことに対し改めて感謝申し上げます。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Bogdanski DF, Pletscher A, Brodie BB, Udenfriend S. Identification and assay of serotonin in brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1956; 117: 82-88.
- 2) Mohammad-Zadeh LF, Moses L, Gwaltney-Brant SM. Serotonin: a review. *J Vet Pharmacol Ther* 2008; 31: 187-199.
- 3) Dahlstroem A, Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain neurons. *Acta Physiol Scand Suppl* 1964; 232: 1-55.
- 4) Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, Hartig PR, Martin GR, Mylecharane EJ, Saxena PR, Humphrey PP. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacol Rev* 1994; 46: 157-203.
- 5) Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology* 1999; 38: 1083-1152.
- 6) Hoyer D, Hannon JP, Martin GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 71: 533-554.
- 7) Milatovich A, Hsieh CL, Bonaminio G, Tecott L, Julius D, Francke U. Serotonin receptor 1c gene assigned to X chromosome in human (band q24) and mouse (bands D-F4). *Hum Mol Genet* 1992; 1: 681-684.
- 8) Chagraoui A, Thibaut F, Skiba M, Thuillez C, Bourin M. 5-HT_{2C} receptors in psychiatric disorders: A review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016; 66: 120-35.
- 9) Werry TD, Loiacono R, Sexton PM, Christopoulos A. RNA editing of the serotonin 5HT_{2C} receptor and its effects on cell signalling, pharmacology and brain function. *Pharmacol Ther* 2008; 119: 7-23.
- 10) Sanders-Bush E, Breeding M. Putative selective 5-HT₂ antagonists block serotonin 5-HT_{1c} receptors in the choroid plexus. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 247: 169-173.
- 11) Clemett DA, Punhani T, Duxon MS, Blackburn TP, Fone KC. Immunohistochemical localisation of the 5-HT_{2C} receptor protein in the rat CNS. *Neuropharmacology* 2000; 39: 123-132.
- 12) Li QH, Nakadate K, Tanaka-Nakadate S, Nakatsuka D, Cui Y, Watanabe Y. Unique expression patterns of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors in the rat brain during postnatal development: Western blot and immunohistochemical analyses. *J Comp Neurol* 2004; 469: 128-140.
- 13) Pasqualetti M, Ori M, Castagna M, Marazziti D, Cassano GB, Nardi I. Distribution and cellular localization of the serotonin type 2C receptor messenger RNA in human brain. *Neuroscience* 1999; 92: 601-611.
- 14) Carr DB, Sesack SR. GABA-containing neurons in the rat ventral tegmental area project to the prefrontal cortex. *Synapse* 2000; 38: 114-123.
- 15) Becamel C, Gavarini S, Chanrion B, Alonso G, Galeotti N, Dumuis A, Bockaert J, Marin P. The serotonin 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors interact with specific sets of PDZ proteins. *J Biol Chem* 2004; 279: 20257-20266.
- 16) Tecott LH, Sun LM, Akana SF, Strack AM, Lowenstein DH, Dallman MF, Julius D. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2c} serotonin receptors. *Nature* 1995; 374: 542-546.
- 17) Rocha BA, Goulding EH, O'Dell LE, Mead AN, Coufal NG, Parsons LH, Tecott LH. Enhanced locomotor, reinforcing, and neurochemical effects of cocaine in serotonin 5-hydroxytryptamine 2C receptor mutant mice. *J Neurosci* 2002; 22: 10039-10045.
- 18) Chou-Green JM, Holscher TD, Dallman MF, Akana SF. Repeated stress in young and old 5-HT (2C) receptor knockout mice. *Physiol Behav* 2003; 79: 217-226.
- 19) Greenway FL, Shanahan W, Fain R, Ma T, Rubino D. Safety and tolerability review of lorcaserin in clinical trials. *Clin Obes* 2016; 6: 285-295.
- 20) Berg KA, Clarke WP, Sailstad C, Saltzman A, Maayani S. Signal transduction differences between 5-hydroxytryptamine type 2A and type 2C receptor systems. *Mol Pharmacol* 1994; 46: 477-484.
- 21) Maas S, Kawahara Y, Tamburro KM, Nishikura K. A-

- to-I RNA editing and human disease. *RNA Biol* 2006; 3: 1-9. Epub 2006 Jan 2012.
- 22) Nishikura K. Functions and regulation of RNA editing by ADAR deaminases. *Annu Rev Biochem* 2010; 79: 321-49.
- 23) Tohda M. Serotonin 2C receptor as a superhero: diversities and talents in the RNA universe for editing, variant, small RNA and other expected functional RNAs. *J Pharmacol Sci* 2014; 126: 321-328.
- 24) Kwak S, Hideyama T, Yamashita T, Aizawa H. AMPA receptor-mediated neuronal death in sporadic ALS. *Neuropathology* 2010; 30: 182-188.
- 25) Wang Q, O'Brien PJ, Chen CX, Cho DS, Murray JM, Nishikura K. Altered G protein-coupling functions of RNA editing isoform and splicing variant serotonin_{2C} receptors. *J Neurochem* 2000; 74: 1290-1300.
- 26) Berg KA, Dunlop J, Sanchez T, Silva M, Clarke WP. A conservative, single-amino acid substitution in the second cytoplasmic domain of the human Serotonin_{2C} receptor alters both ligand-dependent and -independent receptor signaling. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 324: 1084-1092.
- 27) Burns CM, Chu H, Rueter SM, Hutchinson LK, Canton H, Sanders-Bush E, Emeson RB. Regulation of serotonin-2C receptor G-protein coupling by RNA editing. *Nature* 1997; 387: 303-308.
- 28) Fitzgerald LW, Iyer G, Conklin DS, Krause CM, Marshall A, Patterson JP, Tran DP, Jonak GJ, Hartig PR. Messenger RNA editing of the human serotonin 5-HT_{2C} receptor. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21: 82S-90S.
- 29) Gurevich I, Englander MT, Adlersberg M, Siegal NB, Schmauss C. Modulation of serotonin 2C receptor editing by sustained changes in serotonergic neurotransmission. *J Neurosci* 2002; 22: 10529-10532.
- 30) Watanabe Y, Yoshimoto K, Tatebe H, Kita M, Nishikura K, Kimura M, Tanaka M. Enhancement of alcohol drinking in mice depends on alterations in RNA editing of serotonin 2C receptors. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17: 739-751.
- 31) Iwamoto K, Bundo M, Kato T. Serotonin receptor 2C and mental disorders: genetic, expression and RNA editing studies. *RNA Biol* 2009; 6: 248-253.
- 32) Niswender CM, Herrick-Davis K, Dilley GE, Meltzer HY, Overholser JC, Stockmeier CA, Emeson RB, Sanders-Bush E. RNA editing of the human serotonin 5-HT_{2C} receptor: alterations in suicide and implications for serotonergic pharmacotherapy. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24: 478-491.
- 33) Gurevich I, Tamir H, Arango V, Dwork AJ, Mann JJ, Schmauss C. Altered editing of serotonin 2C receptor pre-mRNA in the prefrontal cortex of depressed suicide victims. *Neuron* 2002; 34: 349-356.
- 34) Englander MT, Dulawa SC, Bhansali P, Schmauss C. How stress and fluoxetine modulate serotonin 2C receptor pre-mRNA editing. *J Neurosci* 2005; 25: 648-651.
- 35) Engel JA, Jerlhag E. Alcohol: mechanisms along the mesolimbic dopamine system. *Prog Brain Res* 2014; 211: 201-33.
- 36) Yoshimoto K, Watanabe Y, Tanaka M, Kimura M. Serotonin_{2C} receptors in the nucleus accumbens are involved in enhanced alcohol-drinking behavior. *Eur J Neurosci* 2012; 35: 1368-1380.
- 37) Yoshimoto K, Komura S. Genetic differences in the effects of voluntary ethanol consumption on brain monoamine levels in inbred strains of mice, C57BL/6J, C3H/He and DBA/2Cr. *Alcohol Alcohol* 1989; 24: 225-229.
- 38) Kawahara Y, Grimberg A, Teegarden S, Mombereau C, Liu S, Bale TL, Blendy JA, Nishikura K. Dysregulated editing of serotonin 2C receptor mRNAs results in energy dissipation and loss of fat mass. *J Neurosci* 2008; 28: 12834-12844.
- 39) Hideyama T, Yamashita T, Suzuki T, Tsuji S, Higuchi M, Seeburg PH, Takahashi R, Misawa H, Kwak S. Induced loss of ADAR2 engenders slow death of motor neurons from Q/R site-unedited GluR2. *J Neurosci* 2010; 30: 11917-11925.
- 40) Aoki M, Watanabe Y, Yoshimoto K, Tsujimura A, Yamamoto T, Kanamura N, Tanaka M. Involvement of serotonin 2C receptor RNA editing in accumbal neuropeptide Y expression and behavioural despair. *Eur J Neurosci* 2016; 43: 1219-1228.

著者プロフィール



田中 雅樹 Masaki Tanaka

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科生体構造科学・教授

略 歴：1985年3月 信州大学医学部卒業

1994年3月 京都府立医科大学大学院医学研究科修了

1994年4月 京都府立医科大学第二解剖学助手

1996年10月 京都府立医科大学第二解剖学講師

1997年6月 京都府立医科大学第二解剖学助教授

1997年7月～1999年7月 米国 Yale 大学医学部神経学教室 Research Associate

2006年4月 京都府立医科大学附属脳・血管系老化研究センター細胞生物学部門准教授

2010年4月 京都府立医科大学大学院基礎老化学 研究教授

2016年2月 京都府立医科大学大学院解剖学・生体構造科学 主任教授

主な専門分野：神経解剖学, 神経科学

- 主な業績：1. Watanabe Y, Tsujimura A, Taguchi K, Tanaka M. HSF1 stress response pathway regulates autophagy receptor SQSTM1/p62-associated proteostasis. *Autophagy* 2017; 13: 133-148.
2. Watanabe Y, Tsujimura A, Aoki M, Taguchi K, Tanaka M. Development of the 5-HT2CR-Tango System Combined with an EGFP Reporter Gene. *J Mol Neurosci* 2016; 58: 162-169.
3. Aoki M, Watanabe Y, Yoshimoto K, Tsujimura A, Yamamoto T, Kanamura N, Tanaka M. Involvement of serotonin 2C receptor RNA editing in accumbal neuropeptide Y expression and behavioural despair. *Eur J Neurosci* 2016; 43: 1219-1228.
4. Taguchi K, Watanabe Y, Tsujimura A, Tanaka M. Brain region-dependent differential expression of alpha-synuclein. *J Comp Neurol* 2016; 524: 1236-1258.
5. Tsujimura A, Taguchi K, Watanabe Y, Tatebe H, Tokuda T, Mizuno T, Tanaka M. Lysosomal enzyme cathepsin B enhances the aggregate forming activity of exogenous alpha-synuclein fibrils. *Neurobiol Dis* 2015; 73: 244-53.
6. Watanabe Y, Yoshimoto K, Tatebe H, Kita M, Nishikura K, Kimura M, Tanaka M. Enhancement of alcohol drinking in mice depends on alterations in RNA editing of serotonin 2C receptors. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17: 739-751.
7. Watanabe Y, Tanaka M. p62/SQSTM1 in autophagic clearance of a non-ubiquitylated substrate. *J Cell Sci* 2011; 124: 2692-2701.
8. Tanaka M. Relaxin-3/insulin-like peptide 7, a neuropeptide involved in the stress response and food intake. *FEBS J* 2010; 277: 4990-4997.
9. Tanaka M, Iijima N, Miyamoto Y, Fukusumi S, Itoh Y, Ozawa H, Ibata Y. Neurons expressing relaxin 3/INSL 7 in the nucleus incertus respond to stress. *Eur J Neurosci* 2005; 21: 1659-1670.
10. Naruse Y, Oh-hashik K, Iijima N, Naruse M, Yoshioka H, Tanaka M. Circadian and light-induced transcription of clock gene *Per1* depends on histone acetylation and deacetylation. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 6278-6287.
11. Oh-hashik K, Naruse Y, Amaya F, Shimosato G, Tanaka M. Cloning and characterization of a novel GRP78-binding protein in the rat brain. *J Biol Chem* 2003; 278: 10531-10537.
12. Kojima K, Naruse Y, Iijima N, Wakabayashi N, Mitsufuji S, Ibata Y, Tanaka M. HPA-axis responses during experimental colitis in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 282: R1348-1355.
13. Hayashi S, Ueda M, Amaya F, Matusda T, Tamada Y, Ibata Y, Tanaka M. Serotonin modulates expression of VIP and GRP mRNA via the 5-HT(1B) receptor in the suprachiasmatic nucleus of the rat. *Exp Neurol* 2001; 171: 285-292.
14. Tanaka M, Treloar H, Kalb RG, Greer CA, Strittmatter SM. G(o) protein-dependent survival of primary accessory olfactory neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 14106-14111.
15. Tanaka M, Cummins TR, Ishikawa K, Black JA, Ibata Y, Waxman SG. Molecular and functional remodeling of electrogenic membrane of hypothalamic neurons in response to changes in their input. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 1088-1093.