

## 論文番号 162

担当

札幌医科大学 医学部 薬理学講座

題名(原題/訳)

Glial-derived neurotrophic factor (GDNF) prevents ethanol-induced apoptosis and JUN kinase phosphorylation.

グリア由来神経成長因子はエタノール誘発性アポトーシスと JUN キナーゼのリン酸化を阻止する  
執筆者

McAlhany RE, West JR, Miranda RC

掲載誌(番号又は発行年月日)

Brain Research: Developmental Brain Research 119(2): 209-216 (2000)

キーワード

エタノール、グリア由来神経成長因子、アポトーシス、JUN キナーゼ、SK-N-SH 細胞

要旨

神経細胞の発達時期でのエタノールの暴露は多様な脳部位での神経損失を生じる。先の我々の研究は、外因性グリア由来神経成長因子(GDNF)がエタノールによる小脳プルキンエ細胞損失を抑制することを示した。さらに、エタノールは GDNF の遊離を減少し、このことはエタノールによる情報伝達経路の障害を示唆している。この研究で、均一な GDNF 応答性ニューロブラストーマ細胞株(SK-N-SH)を使用して、エタノールによる細胞損失を外因性 GDNF が細胞毒性の発現に関連した情報伝達経路や細胞自己死を減弱することで抑制する仮説を検証した。アポトーシスの指標として、それぞれ別に調節されている2つのマーカー、DNA断片化と細胞外膜小葉へのホスファチジルセリンの細胞外排出を測定した。エタノールはアポトーシスと壊死を用量依存的に増加した。低濃度のエタノール(34 mM と 68 mM)は特異的に DNA断片化を増加した。一方、137 mM までの全てのエタノール濃度でホスファチジルセリンの移行が増加した。これらのことはエタノールによって生じるアポトーシスは単一の過程ではないことを示唆している。高濃度のエタノール(103 mM と 137 mM)でのみ壊死が生じた。さらに、エタノールはアポトーシスと選択的に関連している mitogen-activated protein (MAP)kinase である c-jun N-terminal-kinase (JNK)のリン酸化を特異的に生じる。対照的に、エタノールは他の MAP kinase で細胞保護の情報を伝達している extracellular signal-regulated kinases (ERK)のリン酸化は変化しなかった。このようにエタノールは(細胞内)細胞死関連情報伝達経路を特異的に活性化し、細胞死を引き起こす。反対に、GDNF はエタノールによるアポトーシスと細胞死関連 JNK 経路の活性化の両方を阻止する。従って、GDNF は多様な情報伝達経路を制御することでエタノールによる細胞損失を阻止するものと考えられる。