

研究・調査報告書

報告書番号	担当
260	高崎健康福祉大学薬学部細胞生理化学研究室
題名 (原題/訳)	
Interaction between RAX and PKR modulates the effect of ethanol on protein synthesis and survival of neurons. RAX と PKR の相互作用はタンパク質合成や神経の生存に関するエタノールの効果を制御している	
執筆者	
Chen G, Ma C, Bower KA, Ke Z, Luo J.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
J Biol Chem. 281(23):15909-15915 (2006)	
キーワード	
エタノール、タンパク質合成、細胞死、PACT、RAX	
要旨	
<p>エタノールの曝露は発達中の中枢神経系でのタンパク質合成を阻害し、細胞死を生じる。セリン・スレオニンリン酸化酵素である二重鎖 RNA (dsRNA) 活性化リン酸化酵素 (PKR) は翻訳調節や細胞の生存で重要な役割を果たしている。PKR はその抗ウイルス応答における役割で良く知られている。ウイルスの感染や dsRNA によって、PKR はその基質である真核生物翻訳開始因子-2 のαサブユニット (eIF2α) をリン酸化して翻訳開始の阻害を生じる。最近、ウイルスや dsRNA が存在しなくても PKR がそのタンパク質活性化因子である PACT や、PACT のマウスの相同体である RAX との直接的相互作用によって活性化されることが示された。本研究での検討の結果、生後 9 日のラットへのエタノール曝露は、発達中の小脳での PKR と eIF2α のリン酸化を増加した。SH-SY5Y 培養神経細胞を用いた実験で、PKR/eIF2α のリン酸化に対するエタノールの効果は PACT/RAX の発現と相関していた。さらに、PKR 阻害剤と PKR 欠損マウスと用いて、エタノールによる eIF2α のリン酸化は PKR によるものであることを確認した。野生型の RAX を過剰発現させた SK-N-MC 細胞で、エタノールによる PKR/eIF2α のリン酸化と翻訳阻害、細胞死は著しく亢進した。対照的に、変異 (S18A) RAX の過剰発現でエタノールによる PKR/eIF2α の活性化は抑制された。野生型 RAX を発現している SK-N-MC 細胞で、エタノールは PKR と RAX の会合を亢進したが S18A RAX を発現している細胞での両者の会合は認められなかった。S18A RAX はドミナントネガティブタンパクとして機能しエタノールによるタンパク質合成と細胞死の阻害を抑制した。我々の結果は PKR と RAX との相互作用が中枢神経系でのタンパク質合成と細胞死に対するエタノールの効果を制御していることを示唆している。</p>	