

## 研究・調査報告書

報告書番号	担当
4 5 6	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)	
An alcohol binding site on the neural cell adhesion molecule L1. 神経細胞接着分子 L1 のアルコール結合部位	
執筆者	
Arevalo E, Shanmugasundararaj S, Wilkemeyer MF, Dou X, Chen S, Charness ME, Miller KW.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Proc Natl Acad Sci U S A. 105(1): 371-375 (2008)	
キーワード	
エタノール、胎児性アルコールスペクトラム障害、アルコール結合部位	
要 旨	
<p>出生前のエタノール曝露は、部分的に、神経細胞接着分子 L1 の破壊によって胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) を生じる。L1 遺伝子の変異は FASD に類似した神経病理的な異常を起こす。エタノールとブタノールは L1 が媒介する細胞と細胞の接着 (L1 接着) を阻害する。一方、オクタノールはこれらの阻害作用に拮抗する。L1 分子にアルコール結合部位があるという仮説を検証するため、ブタノールとオクタノールの光活性化類似体である 3-アジブタノールと 3-アジオクタノールを用い、ヒト L1 の精製 Ig1-4 領域 (hL Ig1-4) での結合について解析した。</p> <p>エタノールと同様に、3-アジブタノール (11 mM) は L1 を安定的に移入した NIH/3T3 細胞の L1 接着を阻害した。一方、麻酔濃度よりやや低い濃度の 3-アジオクタノール (14 <math>\mu</math>M) はエタノールの L1 接着阻害に拮抗した。3-アジブタノール (100-1000 <math>\mu</math>M) と 3-アジオクタノール (10-100 <math>\mu</math>M) は L1 分子の Ig 4 の 418 番目のチロシン残基と N 末端の 2 つの隣接した領域である 33 番目と 24 から 27 番目のグルタミン酸残基に光活性化によって取り込まれた。アキソニン-1 の Ig1-4 領域の構造を基にした hL Ig1-4 (33-422 残基) のホモロジーモデルから、Ig1 と Ig4 の向き合った面に 33 番目のグルタミン酸と 418 番目のチロシンがあり、それらが同種親和的な結合に有利な L1 蹄鉄型構造の安定化に寄与していることが示唆される。さらに、この L1 分子でのアルコール結合ポケットは 120 番目のロイシンと 121 番目のグリシンから 7Å 以内にあり、この部分のミスセンス変異によって FASD によく似た神経性疾患が生じることが知られている。</p> <p>本研究の結果は、エタノールあるいは選択的な変異による Ig1 と Ig4 の間の界面領域の破壊が神経病理的な異常をもたらすことを示唆している。L1 分子でのアルコール結合部位に対する作動物質や拮抗物質の特徴を探ることは FASD の分子基盤を理解する助けになると考えられる。また、このことは、エタノール拮抗薬の開発を促進するものと思われる。</p>	