

研究・調査報告書

報告書番号	担当
188	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)	
CaMKII activation is a novel effector of alcohol's neurotoxicity in neural crest stem/progenitor cells. カルモジュリン依存性キナーゼ CaMK II の活性化は神経堤細胞/神経前駆細胞でのアルコール神経毒性の発生に関連している	
執筆者	
Garic A, Flentke GR, Amberger E, Hernandez M, Smith SM.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
J Neurochem. 118(4):646-657 (2011)	
キーワード	
胎児性アルコールスペクトラム障害、エタノール、CaMK II、アポトーシス、神経堤細胞	
要 旨	
<p>胎児での出生前のエタノール曝露は、神経堤細胞を含む神経前駆細胞でのアポトーシスを引き起こし、著しい神経発達障害を生じる。我々はトリ胎仔モデルで、通常の飲酒によってもたらされる濃度のエタノールが、一過性の細胞内 Ca 濃度の上昇を介して神経堤細胞のアポトーシスを生じることを示した。しかし、一過性の Ca の上昇がどのようにして細胞死を引き起こすのか分かっていない。我々は本研究で、エタノールによるアポトーシスでの Ca の標的がカルモジュリン依存性キナーゼ CaMK II であることを報告する。</p> <p>エタノール処置神経堤細胞での免疫組織学的検討から、CaMK II のリン酸化 (Thr286) が選択的に上昇していることが分かった。エタノールに応答した CaMK II の活性化は急速 (60 秒以内) に、そして急激に生じ、CaMK II の活性は対照の 300%まで達した。CaMK II 選択的阻害薬はエタノール処置で見られた細胞死を完全に阻止した。一方、CaMKIV やプロテインキナーゼ C の阻害薬では効果なかった。同様に、CaMK II の優性 (dominant-negative) 阻害遺伝子の強制発現は、エタノールによる CaMK II の活性化を阻止し、エタノールによる細胞死を防いだ。一方、エタノール非存在下での CaMK II 恒常的活性化体の発現は、エタノール処置によって見られたレベルまで細胞死を増加させた。</p> <p>CaMK II はエタノールによって生じる一過性の細胞内 Ca 濃度の上昇を細胞死へと導く情報伝達物として機能している。本研究の結果は、CaMK II がエタノールによる細胞死の仲介物であることを示した初めてのものである。神経堤細胞はいくつかの神経細胞系列へ分化する。神経堤細胞に対するエタノール毒性の仲介物としての CaMK II の機能は、エタノールが生じる初期神経形成の障害を理解する上で新たな視点をもたらすものである。</p>	