

## 研究・調査報告書

報告書番号	担当
238	高崎健康福祉大学薬学部細胞生理化学研究室
<b>題名 (原題/訳)</b>	
A novel role for glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase and monoamine oxidase B cascade in ethanol-induced cellular damage. エタノールによる細胞障害でのグリセルアルデヒド-3-リン酸脱水素酵素とモノアミンオキシダーゼ B カスケードの新たな役割	
<b>執筆者</b>	
Ou XM, Stockmeier CA, Meltzer HY, Overholser JC, Jurjus GJ, Dieter L, Chen K, Lu D, Johnson C, Youdim MB, Austin MC, Luo J, Sawa A, May W, Shih JC.	
<b>掲載誌 (番号又は発行年月日)</b>	
Biol Psychiatry. 67(9): 855-863 (2010)	
<b>キーワード</b>	
アルコール依存症、グリセルアルデヒド-3-リン酸脱水素酵素、モノアミンオキシダーゼ B、ヒト脳組織	
<b>要旨</b>	
<b>背景：</b> アルコール依存症は、少なくとも部分的にエタノールによる細胞障害と関連している主要な精神医学的な状態である。アルコール依存症の患者で脳細胞の損失が報告されているが、その分子機序は不明である。グリセルアルデヒド-3-リン酸脱水素酵素 (GAPDH) とモノアミンオキシダーゼ B (MAO-B) はストレス負荷状態での細胞障害で役割を果たしていることが報告されており、エタノールによる細胞障害にも関与している可能性がある。	
<b>方法：</b> 生理的濃度のエタノールに曝露したヒトグリア芽細胞腫株と神経芽細胞腫株での GAPDH と MAO-B 蛋白発現を調べた。これらの蛋白質の発現はアルコール依存症患者死後脳の前頭前皮質とエタノール食餌を与えたラット脳でも調べられた。核での GAPDH 仲介性の MAO-B 活性化は共免疫沈降法、細胞分画、ルシフェラーゼアッセイで測定した。不活性化の効果については RNA 干渉と薬理学的手法で検討し、細胞障害は TUNEL 法と過酸化水素の測定で確認した。	
<b>結果：</b> エタノールは神経細胞株、ヒトおよびラット脳で、有意に GAPDH、特に核 GAPDH レベルと MAO-B レベルを上昇した。核 GAPDH は転写活性化因子である TIEG2 と相互作用し、TIEG2 仲介性の MAO-B 転写活性を増強し、このことでエタノールを曝露した神経細胞株での細胞障害を生じる。GAPDH 発現の抑制や MAO-B 阻害薬セレギリンとラサギリン処置はこのカスケードを遮断した。	
<b>結論：</b> エタノールによって上昇する核 GAPDH は TIEG2 仲介性の MAO-B を増強し、このことがアルコール依存症患者での脳障害に関与しているものと思われる。	