

研究・調査報告書

報告書番号	担当
244	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)	
Cyanidin-3-glucoside ameliorates ethanol neurotoxicity in the developing brain. シアニジン-3-グルコシドは発達中の脳におけるエタノールの神経毒性を軽減する	
執筆者	
Ke Z, Liu Y, Wang X, Fan Z, Chen G, Xu M, Bower KA, Frank JA, Ou X, Shi X, Luo J.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
J Neurosci Res. 89(10):1676-1684 (2011)	
キーワード	
エタノール、アポトーシス、胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD)、神経防御、酸化ストレス	
要旨	
<p>エタノールの曝露は発達中の中枢神経系で神経変性をもたらす。胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) は妊娠期間中のエタノールの曝露によって生じ、非遺伝的に生じる精神遅滞の最も多い原因となっている。そのため、エタノールの神経毒性から神経細胞を保護する物質を見つけることが重要となる。エタノールによって生じる神経変性の機序としていくつか提唱されており、その中でも酸化ストレスが最も重要視されている。最近の研究結果から、グリコーゲン合成リン酸化酵素 3β (GSK3β) がエタノールによる神経細胞死に深く関与していることが示されている。アントシアニン類の一つであるシアニジン-3-グルコシド (C3G) は自然に存在する強力な抗酸化物質である。以前我々は C3G が神経細胞で GSK3β 活性を阻害することを示した。本研究では、妊娠第三期に相当するマウスを妊娠時のエタノール曝露モデル動物として使用し、C3G が発達中の脳でのエタノールによる神経細胞死を抑制することができるかどうか検討した。</p> <p>生後 7 日目 (PD7) の C75BL/6 マウスにエタノール (2.5 g/kg、20%溶液) または生理食塩水を皮下投与した。C3G (5、10、30 mg/kg) はエタノール投与 1 日前と 30 分前に腹腔内に投与した。C3G は PD7 マウスの大脳皮質で、エタノールによるカスパーゼ 3 の活性化、神経変性、ミクログリア活性化を抑制した。GSK3β の活性は 216 番目のチロシン (Tyr216) のリン酸化で亢進し、9 番目のセリン (Ser9) のリン酸化で抑制される。C3G はエタノールによる Tyr216 のリン酸化を抑え、一方 Ser9 のリン酸化を亢進し、エタノールによる GSK3β の活性化を抑制した。エタノールによる活性酸素種 (ROS) の産生には NADPH 酸化酵素が重要であり、NADPH 酸化酵素の制御因子として働いているのは p47phox である。C3G はエタノールによって生じるマロンジアルデヒド (脂質過酸化の指標) や p47phox の発現を阻害し、C3G がエタノールによる酸化ストレスを抑制していることが示された。</p> <p>本研究の結果から、C3G はエタノールによって生じる神経変性から神経細胞を防御するための治療物質として有効であると考えられる。</p>	