

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-132	12-212	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Ethanol affects differentiation-related pathways and suppresses Wnt signaling protein expression in human neural stem cells. エタノールはヒト神経幹細胞の分化過程に影響し Wnt シグナルタンパク質の発現を抑制する		
執筆者		
Vangipuram SD, Lyman WD.		
掲載誌		
Alcohol Clin Exp Res. 2012;36(5):788-97.		
キーワード		
エタノール、胎児脳、分化、Wnt		
要旨		
<p>目的:胎児での出生前のエタノール曝露は催奇形性である。これまでに、エタノールがヒト神経幹細胞(NSC)の細胞運命や細胞接着因子の発現を変えることが示されている。Wnt 情報伝達系は成体内において幹細胞の増殖と分化を調節することで再生臓器(腸管、皮膚、血液など)の恒常性を維持する役割を果たしており、胎児の脳の発達でも重要な役割を果たしている。。この研究では、NSC分化過程での Wntシグナルタンパク質発現をエタノールが抑制し、そのことが胎児性アルコールスペクトラム障害に関連するかどうか検討した。</p> <p>方法:ヒト胎児脳からNSCを単離し、球状の神経幹細胞塊であるニューロスフェアまで培養した後、単細胞懸濁液として実験に用いた。エタノール(100 mM)は分化培養溶液中で 96 時間曝露した。神経形成と NSC の分化に関係する 263 の遺伝子の発現をオリゴ GEA アレイ法で測定した。Wnt タンパク質(Wnt3a、Wnt5a)、Wnt 受容体複合体タンパク質(p-LRP6、LRP6、DVL2、DVL3)、Wnt 拮抗物質 Naked-2(NKD-2)、Wnt タンパク質情報伝達の下流にあるタンパク質(β-カテニン、Tyr-p-GSK3β、Ser-p-GSK3β)のタンパク質発現はウエスタンブロット法で解析した。</p> <p>結果:検索した 263 の遺伝子の内、分化過程の NSC で 22 の遺伝子発現がエタノールによって上昇または低下した。これらの遺伝子は軸索誘導、ヘッジホッグシグナル伝達経路(胚の各々の部分の位置情報に関係する)、TGF-β シグナル、細胞接着分子、Wnt シグナルの 5 種類の細胞プロセスに関係している。エタノールは Wnt3a、Wnt5a、p-LRP6、LRP6、DVL2、Ser-p-GSK3β、β-カテニンの発現を抑制した。NKD-2とDVL3の発現に変化はなく、活性型 Tyr-p-GSK3βの発現は上昇した。</p> <p>結論:エタノールは神経分化経路に関係する遺伝子発現を変化させ、特に、ヒト NSC 分化過程での Wnt シグナルタンパク質を抑制した。Wnt 情報伝達での下流の標的である GSK3β は、発達中の神経系に豊富に存在し、エタノールによる神経毒性の発現に関係していることが報告されている。この研究で活性型であるリン酸化 Tyr-p-GSK3β の上昇がみられ、GSK3β 阻害剤がエタノールの神経毒性を阻止する報告があることから、GSK3β 阻害剤が胎児性アルコールスペクトラム障害の治療薬となる可能性がある。</p>		