

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	12-217	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Ethanol triggers sphingosine 1-phosphate elevation along with neuroapoptosis in the developing mouse brain. エタノールは発達中のマウス脳で神経アポトーシスに関連したスフィンゴシン 1-リン酸の上昇を引き起こす		
執筆者		
Chakraborty G, Saito M, Shah R, Mao RF, Vadasz C, Saito M.		
掲載誌		
J Neurochem. 2012;121(5):806-17.		
キーワード		
エタノール、アポトーシス、神経変性、スフィンゴシン 1-リン酸、スフィンゴシンキナーゼ 2		
要旨		
<p>目的:エタノールは齧歯類の新生仔脳で急激なシナプス形成が起こる時期(ヒトの妊娠第3 三半期に相当)にアポトーシスによる神経変性を引き起こし、これによってヒトの胎児性アルコールスペクトラム障害で見られる長く持続する神経細胞の損失や神経行動での障害が生じる。エタノールによるカスパーゼ3の活性化と脳脂質のセラミドの上昇が関連していることから、エタノールによるアポトーシスにはセラミドの生合成が重要な関与をしていると考えられる。一方で、セラミドの代謝物であるスフィンゴシン 1-リン酸(S1P)は細胞増殖や細胞生存を亢進し、神経発達で重要な働きをしている。しかし、出生後の発達期にある脳での S1P 系の影響は良く分かっていない。この研究は、S1P がエタノールによるアポトーシスと関係するかどうか検討した。</p> <p>方法:生後7日のマウスにエタノール(5.0 g/kg)を皮下投与し、S1P 関連物質と合成酵素(スフィンゴシンキナーゼ1、スフィンゴシンキナーゼ2)の解析、免疫組織化学的検索を行った。</p> <p>結果:エタノールを投与しないマウスの出生後の脳では、S1P、スフィンゴシン、スフィンゴシンキナーゼ2(SphK2、細胞増殖を抑制しアポトーシスを亢進する)、S1P 受容体が増加した。生後7日のマウス脳で SphK2 は主に神経に局在していた。SphK2 の細胞内局在では、SphK2 は細胞膜とシナプス顆粒に多く存在し、核やミトコンドリア、リソソームでの局在は少なかった。生後7日のマウスへのエタノールの投与で、投与後2~4時間で SphK2 の活性化と脳 S1P レベルの増加が生じ、それに続いて(投与後8時間)カスパーゼ3の活性化が生じた。スフィンゴシンキナーゼの阻害薬であるジメチルスフィンゴシンの投与はエタノールによるカスパーゼ3の活性化とそれに続く神経変性を抑制した。</p> <p>結論:この研究は、脳の内因性 S1P 代謝に関するエタノールの効果を初めて報告するものである。エタノールは SphK2 を活性化し、一時的な S1P レベルの上昇を引き起こし、このことが発達中の脳でのエタノールによる神経アポトーシス作用に関与していると考えられる。</p>		