

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	12-248	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
<p>Programmed cell death 4 (PDCD4): a novel player in ethanol-mediated suppression of protein translation in primary cortical neurons and developing cerebral cortex. プログラム細胞死タンパク質 4 (PDCD4) : 初代培養皮質神経と発達中の大脳皮質でのエタノールによるタンパク質合成抑制における新たなプレイヤー</p>		
執筆者		
Narasimhan M, Rathinam M, Riar A, Patel D, Mummidi S, Yang HS, Colburn NH, Henderson GI, Mahimainathan L.		
掲載誌		
Alcohol Clin Exp Res. 2013;37(1):96-109.		
キーワード		
エタノール、タンパク質合成、PDCD4、大脳皮質、eIF4A		
要 旨		
<p>目的: 出生前のエタノール曝露は、巨頭症から行動的欠陥まで一連の神経発達障害を引き起こす(胎児性アルコール障害:FAS)。FAS はタンパク質合成に依存している大脳皮質の発達異常や記憶、学習、行動での異常を生じる。妊娠期のアルコール曝露は、発達期にある脳や胎児の皮質ニューロンのタンパク質合成、タンパク質代謝、プロテアソーム活性を障害し、これらはエタノールによる脳の損傷や異常な神経発達の病理と関連している。しかし、タンパク質合成障害の機序は分かっていない。プログラム細胞死タンパク質 4(PDCD4)はがんやタンパク質合成の抑制因子であり、翻訳開始因子の4A (eIF4A)や4G と結合し、eIF4A のヘリカーゼ活性や cap 依存性翻訳を阻害する。この研究ではエタノールの PDCD4 に対する効果について検討した。</p> <p>方法: 胎生 16-17 日の Sprague-Dawley ラットから調製した初代培養皮質神経(PCN)を用い、エタノール(2.5、4 mg/mL)を4から24時間処置して PDCD4 の発現をウエスタンブロット法で測定した。タンパク質合成は³⁵S]メチオニン取り込み法で測定した。翻訳開始因子 4A (eIF4A)と cap 構造 mRNA との会合に対するエタノールの効果は、メチル cap プルダウン法で解析した。In vivo での翻訳活性はルシフェラーゼ法で測定した。また、妊娠ラットへエタノール(4 g/kg)を妊娠 16 と 17 日の2日間12時間間隔で投与し、胎仔の PDCD4、eIF4A、eIF4A とメチル cap 会合について解析した。</p> <p>結果: PCN の 24 時間エタノール処置でタンパク質合成は 40%低下した。また、エタノールは処置時間および用量依存性に PCN の PDCD4 発現を増加し、この PDCD4 の増加で eIF4A とメチル cap との会合が阻害された。エタノールと過剰発現させた PDCD4 は PCN の in vivo 翻訳活性を抑制し、RNA 干渉法による PDCD4 の阻害でタンパク質合成に対するエタノールの抑制効果は遮断された。胎生期のエタノール曝露で、エタノールは胎仔大脳皮質の PDCD4 を増加し、メチル cap 会合 eIF4A を阻害した。</p> <p>結論: この研究結果は、エタノールによるタンパク質合成の阻害効果は PDCD4 が仲介していることを初めて示したものである。妊娠期のエタノール曝露による PDCD4 の増加は、発達中の胎児大脳皮質や皮質神経でタンパク質合成に対する阻害因子として作用する。</p>		