

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
<b>題名(原題/訳)</b>		
<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>		
<b>執筆者</b>		
Narasimhan M, Rathinam M, Riar A, Patel D, Mummidi S, Yang HS, Colburn NH, Henderson GI, Mahimainathan L.		
<b>掲載誌</b>		
Alcohol Clin Exp Res. 2013;37(1):96-109.		
<b>キーワード</b>		
エタノール、タンパク質合成、PDCD4、大脳皮質、eIF4A		
<b>要 旨</b>		
<p><b>目的:</b> 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><b>方法:</b> 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<sup>35</sup>S]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><b>結果:</b> 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><b>結論:</b> 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>		