

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	13-256	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
<p>Arylsulfatase B modulates neurite outgrowth via astrocyte chondroitin-4-sulfate: dysregulation by ethanol.</p> <p>アリアルスルファターゼ B はアストロサイトコンドロイチン-4-硫酸を介して神経突起成長を制御している: エタノールによる調節不全</p>			
執筆者			
Zhang X, Bhattacharyya S, Kusumo H, Goodlett CR, Tobacman JK, Guizzetti M.			
掲載誌			
Glia. 2014; 62(2):259-71. doi: 10.1002/glia.22604.			
キーワード			PMID:
アストロサイト、アリアルスルファターゼ B、胎児性アルコールスペクトラム障害、コンドロイチン硫酸			24311516
要 旨			
<p>目的: 子宮でのエタノール曝露は、脳可塑性の低下を伴う胎児性アルコールスペクトラム障害を生じる。しかし、その機序、特にグリアの関与に関しては十分に理解されていない。コンドロイチン硫酸(CS)プロテオグリカン(CSPG)は中枢神経系での細胞外マトリックスタンパク質で、細胞移動、軸索伸長、神経細胞可塑性を抑制するバリアとして機能している。出生後の発達期に、CSPG はシナプスの周辺に蓄積し、シナプスを安定化し、成熟脳の可塑性を低下させている。CSPG はコアタンパク質(ニューロカン)とグリコサミノグリカン(GAG)から成り、CSPG の抑制的作用は両者に依存している。アストロサイト(AST)は CS-GAG を産生する主要な細胞であり、特にコンドロイチン-4-硫酸(C4S)が CS-GAG による軸索誘導や成長の抑制に関与している。本研究は、エタノールは AST での抑制性 CSPG レベルを増加させることで神経突起成長を阻害していることについて検証した。</p> <p>方法: 妊娠 21 日目の Sprague-Dawley ラット胎仔の脳皮質と海馬から AST を調製した。エタノール(25~75 mM)を 24 時間、AST に作用させた。C4S から硫酸基を除去し C4S を分解する作用を持つアリアルスルファターゼ B (ARSB) の抑制は siRNA で行った。種々のタンパク質レベルはウエスタンブロット法で、mRNA レベルは RT-PCR 法で測定した。エタノールの in vivo での影響は、新生仔ラットを用いて検討した。神経系の形態的变化は免疫組織化学的に検討した。</p> <p>結果: AST のエタノール処置で、ARSB 活性は抑制され、GAG、C4S、ニューロカン量は増加し、神経突起の成長は阻害された。これらの変化は、AST への ARSB の添加で回復した。また、新生仔への in vivo エタノール投与で、海馬での ARSB 活性は抑制され、GAG とニューロカンレベルは増加した。AST での siRNA による ARSB の欠損で、硫酸化 GAG、C4S、ニューロカンレベルは増加し、神経突起成長は阻害された。このことは、ARSB 活性は直接的に C4S を制御し、ニューロカンの発現に影響していることを示している。</p> <p>結論: 本研究は、ARSB は AST の硫酸化 GAG とニューロカンレベルを調節し、AST による神経突起成長を制御していること、エタノールは ARSB 活性を抑制し、硫酸化 GAG、C4S、ニューロカンレベルを増加させ、そのことで AST が関与する神経突起成長を阻害していることを示した。発達中の脳での予定外の CSPG の増加は、脳の結合性を変化させ、神経可塑性での早すぎる低下をもたらす。本研究の結果は、エタノールの神経発達に及ぼす効果での新たな機序を提示するものである。</p>			