

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	14-201	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
<p>MicroRNA-29b regulates ethanol-induced neuronal apoptosis in the developing cerebellum through SP1/RAX/PKR cascade.</p> <p>マイクロ RNA-29b は発達中の小脳で SP1/RAX/PKR 系を介してエタノールによる神経細胞のアポトーシスを制御している</p>			
執筆者			
Qi Y, Zhang M, Li H, Frank JA, Dai L, Liu H, Chen G.			
掲載誌			
J Biol Chem. 2014; 289(14):10201-10. doi: 10.1074/jbc.M113.535195.			
キーワード			PMID:
胎児性アルコールスペクトラム障害、マイクロ RNA-29b、小脳、アポトーシス、エタノール			24554719
要 旨			
<p>目的: 胎児性アルコールスペクトラム障害の病因として主要なものに神経細胞の減少がある。小脳は、発達中の中枢神経系のなかで、エタノールに対してある一定の時期に最も感受性のある領域の一つである。マイクロ RNA (miRNA) は、アポトーシスなどの様々な細胞機能を調節することが可能な小分子の非翻訳性 RNA である。エタノールの曝露は、神経や肝臓での miRNA の発現に影響を与える。しかし、発達中の小脳で、エタノールの神経毒性に miRNA が関与しているかどうかは不明である。本研究は、この点について検証した。</p> <p>方法: 出生後 7 日の C57BL/6 マウス小脳顆粒細胞 (CGNs) の初代培養細胞を使用し、エタノールの処置を行った (200-400 mg/dL, 24~72 時間)。miRNA 発現は、定量的 RT-PCR で測定した。タンパク発現の変化は免疫ブロット法で測定した。</p> <p>結果: エタノールの曝露は、その用量と時間に依存して CGNs でのアポトーシスを生じた。同様に、エタノールの曝露は 6 種類の miRNA レベルを有意に変化させ、その中で miR-29b の低下が顕著であった。CGNs へ過剰発現させた miR-29b は、エタノールによるアポトーシスから神経細胞を保護した。SP1 は、細胞増殖、分化、アポトーシスなどの細胞機能を調節している転写因子で、miR-29b の標的である。エタノールは PKR 活性化因子 X (RAX) を介した二本鎖 RNA 依存性プロテインキナーゼ (PKR) の活性化によって CGNs でアポトーシスを誘導し、また、RAX は SP1 によって調節されている。miR-29b の作用と SP1/RAX/PKR との関連について解析した結果、エタノールによる SP1 と RAX レベルの上昇と PKR のリン酸化の亢進は、miR-29b の過剰発現によって抑制された。</p> <p>結論: 本研究は、miR-29b は発達中の小脳顆粒細胞におけるエタノールの新たな標的であり、小脳顆粒細胞でのエタノールによる神経毒性の強力な調節因子であることを示した。エタノールの曝露は miR-29b を減少させ、このことが SP1 と RAX の上昇をもたらし、PKR の活性化の亢進とアポトーシスを生じる。miR-29b/SP1/RAX/PKR 系は胎児性アルコール性スペクトラム障害におけるエタノールの神経毒性を理解する上で重要である。</p>			