

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	14-215	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
Ethanol-induced transcriptional activation of programmed cell death 4 (<i>pdc4</i>) is mediated by GSK-3 β signaling in rat cortical neuroblasts. ラット皮質神経芽細胞でエタノールによるプログラム細胞死 4(<i>pdc4</i>) 転写促進は GSK-3 β 情報によって仲介されている			
執筆者			
Riar AK, Narasimhan M, Rathinam ML, Vedpathak D, Mummidi S, Henderson GI, Mahimainathan L.			
掲載誌			
PLoS One. 2014; 9(5):e98080. doi: 10.1371/journal.pone.0098080. eCollection 2014.			
キーワード			PMID:
胎児性アルコールスペクトラム障害、プログラム細胞死 4、GSK-3 β 、脳神経細胞			24837604
要旨			
<p>目的: 妊娠中のエタノール摂取は発達中の胎児脳に重篤な異常を生じる。我々は以前、胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) で観察されるのと同様に、エタノールが細胞増殖の重要な調節因子であるプログラム細胞死 4 (PDCD4) を誘導し、タンパク質合成に影響を与えることを報告した。しかし、神経細胞系で PDCD4 が活性化される機序は不明であり、これを理解することは FASD における発達変化に関連したタンパク質合成の変化を補正する方策を示すことにつながる。本研究は、神経細胞の前駆細胞である皮質神経芽細胞を用いてエタノールによる PDCD4 の調節機序について検討した。</p> <p>方法: ラット皮質神経芽細胞は、胎生 18 日目のラット胎仔大脳皮質から調製した。エタノールは培養神経芽細胞へ 1~4 mg/mL の濃度で処置した。mRNA は定量的 RT-PCR 法で、タンパク質はウェスタンブロット法で測定した。PDCD4 のプロモーター活性はルシフェラーゼレポーター測定法で解析した。</p> <p>結果: ラット脳神経芽細胞で、エタノール処置は PDCD4 のタンパク質と mRNA 発現を上昇した。PDCD4 は翻訳後および転写後の両方のレベルで調節されているので、PDCD4 タンパク質と mRNA 安定性に対するエタノールの効果について検証した結果、エタノールは、PDCD4 タンパク質および mRNA の安定性には影響しなかった。PDCD4 レポーター測定の結果は、PDCD4 は転写後にエタノールで調節されていることを示した。グルコーゲン合成酵素キナーゼ 3β (GSK-3β) は、タンパク質合成や神経毒性の調節で重要な役割を果たしている。GSK-3β は、エタノールにตอบสนองして活性化された。さらに、GSK-3β 阻害剤 (LiCl, SB-216763) や RNA 干渉 (siRNA) による GSK-3β の遮断で、エタノールによる PDCD4 の活性化は阻害された。</p> <p>結論: 本研究の結果は、エタノールは皮質神経芽細胞で GSK-3β 情報の亢進を介して PDCD4 を転写後のレベルで増加することを示唆している。さらに、PDCD4 タンパク質発現の調節には、Wnt-3a/GSK-3β 情報伝達が関与していることを示した。GSK-3β/PDCD4 ネットワークは、FASD で見られるタンパク質合成の障害や神経細胞での異常に対処する重要な制御要因になると考えられる。</p>			