

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	14-252	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>			
Differential effects of ethanol on Bid, tBid, and Bax:tBid interactions in postnatal day 4 and postnatal day 7 rat cerebellum. 生後4日と7日のラット小脳におけるBid、tBid、Bax:tBid相互作用に与えるエタノールの効果の違い			
<b>執筆者</b>			
Heaton MB, Paiva M, Kubovec S.			
<b>掲載誌</b>			
Alcohol Clin Exp Res. 2015; 39(1):55-63. doi: 10.1111/acer.12603.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
エタノール、Bax、Bid/tBid、胎児性アルコール症候群(FAS)、小脳、アポトーシス			25623406
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> 中枢神経系が発達している時期でのエタノール(EtOH)の曝露は、胎児性アルコールスペクトラム障害(FASD)の症状に含まれる広範な神経解剖学的、行動的、認知的異常を生じる。正常な神経発達プログラムのEtOHによる障害は、Bcl-2ファミリータンパク質によって仲介されるアポトーシス過程の誘導によって生じていると考えられている。Bcl-2ファミリーのアポトーシス促進性蛋白であるBaxは細胞質からミトコンドリアへ移行してミトコンドリア膜電位を障害しアポトーシスを引き起こす。Bidはカスパーゼで切断された後(tBid)、ミトコンドリアへ移行しBaxと結合してBaxを活性化させる。本研究は、EtOHの神経毒性におけるBidとtBidの役割に検討するため、EtOHに対する感受性が異なる新生仔小脳の2つの時期でのBidとtBidの発現量、BaxとtBidの結合(Bax:tBid)について解析した。</p> <p><b>方法:</b> 小脳のEtOHに対する感受性が高い生後4日のLong Evansラット(P4)と、感受性が比較的低い生後7日のラット(P7)を使用した。EtOHは蒸気曝露法で2.5時間処置し、タンパク質レベルをELISA法で解析した。また、tBid活性に対する阻害効果を生後8日のラットから調製した培養小脳顆粒細胞を使用して検討した。神経細胞の生存性はMTT試験で測定した。</p> <p><b>結果:</b> Bidの基礎レベルは、EtOHに対する感受性の違いを反映して、P7と比較してP4で高かった。P4へのEtOHの曝露で、細胞質BidとミトコンドリアtBidレベルは増加したが、P7でのエタノール曝露では変化なかった。P4のEtOH曝露で、Bax:tBidヘテロ2量体形成は増加した。一方、P7ではこれらの変化は見られなかった。培養小脳顆粒細胞でのtBidの阻害(阻害剤BI-6C9)は、EtOHによる細胞死を完全に阻止し、EtOHによる(アポトーシスの指標となる)チロクロームCの遊離を抑制した。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、中枢神経系が発達する時期のEtOHによる神経毒性でBid/tBidは重要な要因であることを示唆している。本研究で示したEtOH神経毒性に関する分子過程や相互作用は、胎生期のEtOH曝露による破壊的な効果を抑制するための治療標的を研究する上で重要である。</p>			