

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-135	15-223	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
<p>MiR-125b protects against ethanol-induced apoptosis in neural crest cells and mouse embryos by targeting Bak 1 and PUMA. マイクロRNAのMiR-125bはBak1とPUMAを標的として神経堤細胞とマウス胎仔のエタノールによるアポトーシスを阻止する</p>		
執筆者		
Chen X, Liu J, Feng WK, Wu X, Chen SY.		
掲載誌		
Exp Neurol. 2015; 271:104-11. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.04.026.		
キーワード		PMID:
エタノール、胎児性アルコールスペクトラム障害、アポトーシス、MiR-125b、神経堤細胞、Bak1、p53		26024858
要旨		
<p>目的:胎児性アルコールスペクトラム障害(FASD)は、妊娠期間中の母親のアルコール摂取で生じる持続的な先天性欠損である。FASDの病理は複雑な多因子過程からなり、アポトーシスは主要な機序の一つと考えられている。マイクロRNA(miRNA)は、アポトーシスを含むさまざまな細胞および生理過程の調節に関与しているタンパク質をコードしない低分子RNAである。miRNA発現の変化は、エタノールによる腸管壁浸漏、耐性、神経幹細胞の増殖と分化に関係する。miR-125bは脳で高発現しているmiRNAで、アポトーシスと増殖を調節している。しかし、miR-125bのエタノールによるアポトーシスと奇形発生における役割は検討されていない。本研究は、神経堤細胞(NCC)とマウス胎仔のエタノールによるアポトーシスへのmiR-125bの関与について検討した。</p> <p>方法:NCC(JoMa1.3細胞)を用い、エタノール(50、100 mM)を24時間処置した。また、C57BL/6Jマウスを用いて、妊娠マウスの妊娠8日目にエタノール(1.9、2.9 g/kg)を腹腔内投与し、エタノール投与6、9、12時間後の胎仔について解析した。miR-125bの標的は、miRNA標的遺伝子予測ソフト(miRbase、TargetScan、Pictar)を使用して解析した。miR-125b標的遺伝子のBak1(Bcl-2 antagonist killer 1)とPUMA(p53-upregulation modulator of apoptosis)の活性は、ルシフェラーゼレポーターアッセイで測定した。タンパク質発現はウエスタンブロット法で、mRNA発現は定量RT-PCR法で測定した。</p> <p>結果:エタノール処置は、処置量に依存してNCCとマウス胎仔でのmiR-125bの発現を低下させた。miRNA標的遺伝子予測ソフトでの解析で、miR-125bの標的候補は、Bak1とPUMAであることが分かり、miR-125bとBak1あるいはPUMAを同時導入したNCCでのルシフェラーゼレポーターアッセイで、Bak1とPUMAが標的であることが確認された。NCCでのmiR-125bの過剰発現で、エタノールによるBak1とPUMAの発現増加、カスパーゼ3活性化、アポトーシスは抑制された。このことは、miR-125bはエタノールによるアポトーシスをBcl-2とp53経路の調節を介して制御していることを示している。さらに、エタノール曝露マウス胎仔へのmiR-125b模倣物質の注入で、miR-125b発現は増加し、Bak-1とPUMAのタンパク質発現は減少した。また、胎仔でのmiR-125bの過剰発現は、エタノールによるカスパーゼ-3の活性化を減少し、成長遅滞を抑制した。</p> <p>結論:本研究の結果は、miR-125bがエタノールによるアポトーシスを阻止し、miRNA模倣物質がエタノールの胎仔毒性を防ぐことを初めて示したものである。miR-125bが胎仔でのエタノールの標的となるという知見から、miR-125bはエタノールの催奇形作用を防ぐ新たな治療標的となり、miR-125b発現を調節する手段はFASDを阻止する効果的な方策になると考えられる。</p>		