

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	15-226	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳) Deficient PKR in RAX/PKR association ameliorates ethanol-induced neurotoxicity in the developing cerebellum. RAX/PKR 連関における PKR の欠損は発達中の小脳でのエタノールによる神経毒性を抑制する			
執筆者 Li H, Chen J, Qi Y, Dai L, Zhang M, Frank JA, Handshoe JW, Cui J, Xu W, Chen G.			
掲載誌 Cerebellum. 2015; 14(4):386-97. doi: 10.1007/s12311-015-0644-1.			
キーワード アルコール、小脳、アポトーシス、胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD)、PKR、RAX			PMID: 25592072
要旨 <p>目的: 妊娠中の母親のアルコール乱用は、発達中の胎児の脳に障害を与え、胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) を生じる。小脳は、エタノールに対して最も感受性の高い脳領域の一つであるが、エタノールが神経毒性を発揮する機序は良く分かっていない。先に我々は、二本鎖 RNA 依存性プロテインキナーゼ (PKR) がエタノール曝露による神経細胞アポトーシスを調節し、エタノールが PKR の細胞内活性化因子 RAX との連関を介して PKR を活性化することを示した。しかし、PKR の役割と <i>in vivo</i> での RAX との相互作用は検討されていない。本研究は、N-PKR^{-/-}マウスを用いて、これらの点について検討した。</p> <p>方法: PKR の RAX 結合部位を欠損している N-PKR^{-/-}マウスを用いた。対照 (WT) は C57BL/6 マウスである。エタノールは、出生後 4 日 (PD4) に①2.2 g/kg または②4.4 g/kg を、③4-9 日 (PD4-9) に 1 日 1 回 4.4 g/kg を腹腔内投与した。PD10 で脳を調製し、神経、顆粒細胞、プルキンエ細胞について免疫組織化学的に解析した。また、PD7 で小脳顆粒神経細胞 (CGN) を調製・培養し、<i>in vitro</i> でエタノールの効果について検討した。RAX と PKR の会合は、免疫沈降法で測定した。IL-1β は ELISA 法で測定した。</p> <p>結果: N-PKR^{-/-}マウスと WT マウスで、エタノール投与後の血中アルコール濃度で差異はみられなかった。しかし、N-PKR^{-/-}マウスでは、エタノールによる体重減少の程度が低く、脳/体重比は WT マウスと比べて小さく、小脳神経細胞の消失も抑制された。WT マウスで、エタノールは小脳での RAX/PKR の連関と PKR の活性化 (リン酸化) を促進したが、N-PKR^{-/-}マウスでは RAX/PKR 連関はみられず、結果として PKR の活性化も阻害された。WT マウスから調製した CGN への <i>in vitro</i> エタノール曝露で、アポトーシスが認められたが、N-PKR^{-/-}マウスの CGN ではエタノールによるアポトーシスが抑制された。また、WT マウスでは、エタノールは炎症反応応答を調節している IL-1β の分泌を促進したが、N-PKR^{-/-}マウスでは IL-1β の分泌が抑制された。</p> <p>結論: 本研究の結果は、RAX/PKR 連関と PKR の活性化が発達中の小脳におけるエタノールの神経毒性を調節していることを示している。PKR の薬理的阻害剤が利用可能であることから、PKR は FASD を阻止あるいは治療する薬理的介入の標的になると考えられる。</p>			