

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-141	15-228	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Ethanol upregulates NMDA receptor subunit gene expression in human embryonic stem cell-derived cortical neurons. エタノールはヒト胚性幹細胞由来皮質神経細胞での NMDA 受容体サブユニット遺伝子発現を亢進する		
執筆者		
Xiang Y, Kim KY, Gelernter J, Park IH, Zhang H.		
掲載誌		
PLoS One. 2015; 10(8):e0134907. doi: 10.1371/journal.pone.0134907.		
キーワード		PMID:
アルコール、依存、ヒト胚性幹細胞由来皮質神経細胞、NMDA 受容体、遺伝子発現		26266540
要 旨		
<p>目的:慢性アルコール消費は、脳の遺伝子発現を変化させ、アルコール乱用や依存症を生じる。アルコール使用障害やアルコール関連障害の患者の脳における遺伝子発現の変化を解析することは有益であるが、生きているヒトの脳組織や神経細胞を研究に使用することは倫理的に問題があり、多くの研究は培養細胞や動物モデル、ヒト死後脳を用いたものである。これらの研究で報告されているアルコールによる遺伝子発現の変化が、生きているヒト脳神経細胞で起こっているかどうか不明である。本研究は、ヒト胚性幹細胞 (hESC) 由来皮質神経細胞をモデルとして用い、in vitro で慢性アルコール曝露が遺伝子発現に与える変化について検討した。</p> <p>方法:H1 hESC を皮質神経細胞に分化させて使用した。神経細胞の特徴は、神経細胞バイオマーカーの発現を免疫染色して評価した。神経細胞への慢性エタノール曝露は、エタノール (0、1、5、10、50、100 mM) を添加して 7 日間培養して行った。エタノールによる遺伝子発現の変化は RT-定量 PCR 法で解析した (関連解析遺伝子: アルコール代謝 <i>ALDH2</i>、抗アポトーシス <i>BCL2</i>、<i>CCND2</i>、神経伝達 NMDA 受容体サブユニット <i>GRIN1</i>、<i>GRIN2A</i>、<i>GRIN2B</i>、<i>GRIN2D</i>、グルタミン酸媒介神経伝達 <i>ITPR2</i>、転写抑制 <i>JARID2</i>)。</p> <p>結果:7 日間エタノール (50 mM) を曝露した後、24 時間の離脱処置で、解析した 9 個の遺伝子のうち 5 個の遺伝子発現が有意に上昇した (<i>GRIN1</i>:1.93 倍、<i>GRIN2A</i>:1.40 倍、<i>GRIN2B</i>:1.75 倍、<i>GRIN2D</i>:1.86 倍、<i>BCL2</i>:1.34 倍)。さらに、<i>GRIN1</i>、<i>GRIN2A</i>、<i>GRIN2B</i>、の発現上昇はボンフェローニ多重比較でも確認された。</p> <p>結論:本研究の結果は、アルコール応答遺伝子、特に NMDA 受容体遺伝子、が神経細胞機能の調節と慢性アルコール消費による神経適応で重要な役割を果たしていることを示唆している。hESC 由来神経細胞は、アルコールに対する神経適応で機能している分子機序を研究する有用な細胞モデルである。</p>		