

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	15-242	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
Ethanol activates midkine and anaplastic lymphoma kinase signaling in neuroblastoma cells and in the brain. 神経芽細胞腫細胞と脳でエタノールはミッドカインと未分化リンパ腫リン酸化酵素を活性化する			
執筆者			
He D, Chen H, Muramatsu H, Lasek AW.			
掲載誌			
J Neurochem. 2015; 135(3):508-21. doi: 10.1111/jnc.13252.			
キーワード			PMID:
アルコール、依存、ミッドカイン、ALK、STAT3			26206265
要旨			
<p>目的:アルコールは、脳の神経伝達経路に影響を与える。ミッドカイン(MDK)は、発達、炎症、がん、障害後の組織修復など多くの生物学的過程を調節している神経栄養因子である。MDKは、脳や脊髄で発現しており、アルコール依存症患者の前頭前皮質では発現が上昇している。未分化リンパ腫リン酸化酵素(ALK:anaplastic lymphoma kinase)は、MDKのチロシンリン酸化酵素受容体で、マウスでMDKとALKがエタノールに対する行動的応答の調節に関与していることが示されている。本研究は、MDKとALKの発現とこれらの情報伝達がエタノールで活性化されるかどうかを検討した。</p> <p>方法:ヒト神経芽細胞腫細胞(SH-SY5YとIMR-32)およびC57BL/6Jマウスを用いた。エタノール(3g/kg)はマウスへ腹腔内投与した。各分子種およびリン酸化体のタンパク質レベルはウエスタンブロット法で、遺伝子発現はRT-PCR法で測定した。</p> <p>結果:神経芽細胞腫細胞のエタノール(20、50、100mM)処置で、MDKとALKの発現が上昇した。また、ALKは活性化され、ALK依存性細胞外シグナル調節キナーゼ(ERK)の発現と、シグナル伝達兼転写活性化因子3(STAT3)のリン酸化が上昇した。さらに、細胞へのMDKタンパク質の導入で、ALK、ERK、STAT3リン酸化は上昇し、エタノールはMDKを介してALK情報伝達を活性化していることが示唆された。また、神経芽細胞腫細胞のMDKをRNA干渉で抑制すると、エタノールによるALK情報の亢進は抑制された。マウスへのエタノール投与で、扁桃体のERKシグナルは活性化され、ALK阻害薬TAE684の投与やMDK欠損マウスで、エタノールによるERKのリン酸化は抑制された。</p> <p>結論:本研究は、これまでで初めて、エタノールは、ALKとMDK遺伝子の転写を上昇し、MDKとALKを介してERKとSTAT3を活性化することを示した。エタノールによるMDKとALK情報伝達の活性化は、エタノールに対する行動的応答を変化させ、アルコール使用障害の進展に関与していることが示唆される。</p>			