

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	15-246	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
Ethanol activation of PKA mediates single-minded 2 expression in neuronal cells. 神経細胞でのエタノールによる PKA の活性化は single-minded 2 遺伝子の発現を媒介している			
執筆者			
Wang X, Yang Z, Sun Y, Zhou H, Chu G, Zhang J, Meng X.			
掲載誌			
Mol Neurobiol. 2015; 52(3):1234-44. doi: 10.1007/s12035-014-8924-1.			
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 (FASD)、Single-minded 2 (Sim2)、PKA、アポトーシス、			25319570
要旨			
<p>目的: 妊娠中の母親のアルコール消費で生じる胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) では、発達中の脳のシナプス形成時期にアルコールがアポトーシスを介した大量の細胞死を生じ、成長後の出生児で認知機能障害や記憶低下がもたらされる。しかし、その機序は明白ではない。Single-minded 2 (Sim2) は、bHLH (basic helix-loop-helix) -PAS (Per-Ahr/Arnt-Sim) ドメインを持ち、中枢神経系の初期発生に関わる転写抑制因子で、ダウン症候群やアルツハイマー病で発現上昇しており、これらの疾患での学習、記憶障害への関与が報告されている。しかし、エタノールによる神経細胞アポトーシスでの Sim2 の役割は明かでない。本研究は、この点について検討した。</p> <p>方法: 生後 7 日 (P7) の C57BL/6 マウスを用い、エタノールは 2.5 g/kg を皮下投与して 24 時間後に脳を採取し、目的タンパク質を免疫ブロット法と免疫組織化学法で解析した。In vitro の実験では、Sprague-Dawley ラット胎児から調製した初代培養皮質神経細胞とヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞を用いた。遺伝子発現は qRT-PCR 法で、アポトーシスは TUNEL-ヘキスト染色で測定した。</p> <p>結果: SH-SY5Y 細胞へのエタノール (50、100 mM) の処置で、Sim2 発現と細胞アポトーシスの標識である切断カスパーゼ 3 レベルが増加した。RNA 干渉による Sim2 発現の抑制で、エタノールによるカスパーゼ 3 の活性化とアポトーシスは低下した。アデニル酸シクラーゼ刺激薬フォルスコリンによる PKA の活性化は、エタノールと同様に、Sim2 発現を増加させた。さらに、SH-SY5Y 細胞あるいは P7 マウスへの PKA 阻害剤 H-89 の処置で、エタノールの Sim2 発現とカスパーゼ 3 活性化に対する効果は低下した。エタノールやフォルスコリンによる Sim2 発現増加は、転写阻害剤アクチノマイシン D の処置で抑制され、このことは、PKA は Sim2 発現を転写レベルで調節していることを示している。</p> <p>結論: 本研究の結果は、Sim2 はエタノールによる神経細胞アポトーシスで重要な役割を果たしていること、ならびに、PKA 情報伝達経路の活性化が Sim2 の転写を調節していることを示している。エタノールは PKA 経路を介して Sim2 の発現を増加し、最終的に神経細胞のアポトーシスをもたらすという新たな機序が示唆される。</p>			