

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	15-249	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>		
<p>Binge ethanol exposure increases the Krüppel-like factor 11-monoamine oxidase (MAO) pathway in rats: Examining the use of MAO inhibitors to prevent ethanol-induced brain injury.                      ラットで過度なエタノール曝露はクルッペル様転写因子 11-モノアミン酸化酵素 (MAO) 経路を活性化する: エタノールで生じる脳傷害の MAO 阻害剤による阻止の検討</p>		
<b>執筆者</b>		
Duncan JW, Zhang X, Wang N, Johnson S, Harris S, Udemgba C, Ou XM, Youdim MB, Stockmeier CA, Wang JM.		
<b>掲載誌</b>		
Neuropharmacology. 2016; 105:329-340. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.01.024.		
<b>キーワード</b>		<b>PMID:</b>
過量エタノール摂取、クルッペル様転写因子 11、モノアミン酸化酵素 (MAO)、神経毒性、BDNF、カスパーゼ-3		26805422
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b>                      過度な飲酒は、酸化ストレスや神経変性などの神経毒性的な結果をもたらす。アメリカの飲酒者の約 17%は、エタノール乱用や神経病理に関連する過度な飲酒を行っており、過量飲酒による脳の傷害を防ぐ薬物の開発は臨床的に有益である。最近我々は、クルッペル様転写因子 (KLF) 11 がエタノール応答遺伝子として機能し、エタノールに関連した神経変性に関与していることを報告した。また、KLF11 は、モノアミン酸化酵素 (MAO) の転写活性因子として働き、結果的に活性酸素種 (ROS) の産生に関与している。KLF は、亜鉛フィンガーモチーフを持つ転写因子ファミリーで、現在までに 17種類が知られており、細胞増殖の抑制やアポトーシスの誘導などで機能している。しかし、過量飲酒時の急性で高用量のエタノール曝露が、KLF11-MAO 経路にどのように影響するか分かっていない。本研究は、過量飲酒のモデルラットで、大脳皮質 KLF11-MAO 細胞死カスケードのエタノールによる変化を検討した。さらに、過量飲酒に対する MAO 阻害剤 (MAOI) の神経防御効果について検討した。</p> <p><b>方法:</b> 雄性 Sprague-Dawley ラットを使用し、ラットへの過量エタノール投与は、変法 Majchrowicz-4 日間エタノール投与方法で行った。MAO-A と MAO-B 阻害剤は、それぞれ、セレギリンとラサギリンを使用した。大脳皮質の KLF11 と MAO の mRNA は RT-PCR 法で、タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。タンパク質の酸化はカルボニル価の測定で、MAO 活性は <sup>14</sup>C-標識物を使用して測定した。</p> <p><b>結果:</b> 過量エタノール処置をしたラットの大脳皮質で、KLF11、MAO-A、MAO-B、タンパク質酸化、カスパーゼ-3は増加し、BDNF発現は低下し、細胞死の過程の増強が示された。これらの変化を、MAOI は阻止し、神経防御効果を示した。過量エタノール投与と MAOI 処置は、酸化ストレス酵素である SOD2 やカタラーゼのタンパク質発現に影響しなかった。</p> <p><b>結論:</b> 過量エタノール曝露で、KLF11-MAO 細胞死カスケードが活性化され、これらの変化を MAOI は阻害して神経防御効果を生じる。MAOI は、アルコールに関連した脳傷害を軽減する治療として有効である。</p>		