

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	16-202	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
<p>SVCT2, a potential therapeutic target, protects against oxidative stress during ethanol-induced neurotoxicity via JNK/p38 MAPKs, NF-κB and miRNA125a-5p. SVCT2 は JNK/p38 MAPKs, NF-κB, miRNA125a-5p を介して生じるエタノールによる神経毒性発現の際の酸化ストレスを防御する効果的な治療標的である</p>		
執筆者		
Tian H, Ye X, Hou X, Yang X, Yang J, Wu C.		
掲載誌		
Free Radic Biol Med. 2016; 96:362-373. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2016.03.039.		
キーワード		PMID:
エタノール、アスコルビン酸、SVCT2、酸化ストレス、MiRNA125a-5p、神経変性		27085842
要 旨		
<p>目的:アスコルビン酸(AA)は重要な細胞内抗酸化物質であり、様々な細胞機能に関与している。中枢神経の神経細胞は多量の AA を含有し、AA のレベルは AA の特異的な輸送体であるナトリウム-ビタミン C 輸送体 2(SVCT2)で維持されている。SVCT2 欠損マウスでの細胞死への感受性の亢進から、活性酸素種(ROS)の産生による脳の障害に対して SVCT2 は防御的な役割を果たしていることが示唆されている。さらに、エタノール曝露後のラットの前頭前皮質(PFC)、側坐核、および線条体の透析液で AA レベルが上昇し、このことは自己防御機構を反映していると考えられる。本研究は、この点について詳細な検討を行った。</p> <p>方法:雄性 Wistar ラットを使用した。エタノール(25%w/v)は 8 時間毎に 4 日間、経口投与した。大脳皮質初代培養細胞は、胎生 18 日目の胎仔から調製した。脳神経の変性は Fluoro-Jade B 染色で、細胞生存率は MTT 試験で検討した。</p> <p>結果:4 日間の過剰エタノール摂取で、ラットの PFC での広範な神経変性と 4-hydroxynonenal 付加タンパク質[酸化ストレスマーカー]レベルおよび SVCT2 発現の上昇が見られ、PFC の AA レベルは低下し、脳脊髄液では上昇した。これらの AA レベルの変化は、エタノール離脱 7 日後に元のレベルに回復した。大脳皮質初代培養細胞を用いた <i>in vitro</i> の実験で、siRNA で SVCT2 を欠損させた細胞はエタノール(100 mM、24 時間)曝露による細胞死や樹状突起障害に対して感受性が高く、酸化ストレスが増加していた。エタノールによる SVCT2 の発現増加には、JNK や p38MAPK、NF-κB 経路の活性化が伴っていた。さらに、4 日間の過剰エタノール摂取でラット PFC の miRNA125a-5p は発現は低下し、エタノールによる神経障害と負の相関をしていた。また、miRNA125a-5p の過剰発現は細胞内 AA レベルを低下させ、細胞死を亢進し、エタノールで生じた p38MAPK と SVCT2 の発現増加を抑制した。これらのことは、miRNA125a-5p はエタノールでの神経障害における SVCT2 機能の調節で重要な役割を果たしていることを示唆している。</p> <p>結論:本研究の結果は、SVCT2 は JNK/p38MAPK、NF-κB 情報伝達系、miRNA125a-5p によって調節されており、エタノールによる酸化ストレスに対して神経保護効果を有することを示唆している。SVCT2 発現や SVCT2 活性の促進はエタノールに関連した神経変性に対する効果的な治療標的となると考えられる。</p>		