

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-141	16-211	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Expression of 14-3-3 transcript isoforms in response to ethanol exposure and their regulation by miRNAs. エタノール曝露に応答した 14-3-3 転写産物アイソフォームの発現と miRNA による調節		
執筆者		
Mathew DE, Larsen K, Janeczek P, Lewohl JM.		
掲載誌		
Mol Cell Neurosci. 2016; 75:44-49. doi: 10.1016/j.mcn.2016.06.006.		
キーワード		PMID:
アルコール使用障害、遺伝子発現、MiRNA、14-3-3		27370936
要旨		
<p>目的: 14-3-3 タンパク質は、代謝、ストレス応答、タンパク質輸送、細胞周期調節、情報伝達、転写、アポトーシス、神経伝達など、一連の細胞機能の調節に関与している分子シャペロンのファミリーである。哺乳類の 14-3-3 タンパク質は 7 種類の亜型 (β, γ, ζ, ϵ, η, θ, δ) からなり、それぞれ異なった遺伝子でコードされている。14-3-3 タンパク質はアルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患の病態生理に関係していると考えられてきた。最近の研究は、ヒトアルコール依存症者の前頭皮質での 14-3-3 亜型の発現変化が一律ではないことを示し、このことは、アルコール使用障害の病態生理で 14-3-3 が一定の役割を果たしていることを示唆している。過剰な慢性エタノール消費は、行動上の障害や変化として顕在化する遺伝子発現の変質を生じるが、しかし、その機序は不明である。本研究では、14-3-3 亜型のエタノール曝露による発現変化の観点から検討を加えた。</p> <p>方法: HEK293T 細胞を使用した。エタノール (75 mM) の曝露は、①慢性曝露 (連続 5 日間、CE)、②慢性曝露 + 離脱 (連続 5 日間-離脱 5 日間、CEW)、③慢性間欠曝露 (曝露 12 時間-非曝露 12 時間で 5 日間、CIE)、④慢性間欠曝露 + 離脱 (曝露 12 時間-非曝露 12 時間で 5 日間-離脱 5 日間) の 4 種類の様式で行った。遺伝子レベルは RT-PCR で測定した。14-3-3 発現に対する miRNA の影響は、14-3-3 タンパク質との相互作用が推測されている miR-203、miR-144、miR-7 を HEK 細胞へ遺伝子導入して検討した。</p> <p>結果: エタノールの慢性曝露 (CE) で、5 種類 (β, γ, ζ, ϵ, θ) の発現が減少し、この低下はエタノール離脱後 (CEW) でも観察された。一方、δ の発現は、慢性エタノール曝露 (CE) で増加した。これらの 14-3-3 亜型の発現変化は、ヒトアルコール依存症者の前頭前野で観察されたのと類似していた。HEK 細胞へ導入した miR-203、miR-144、miR-7 のうち、miR-203 で 14-3-3θ の転写が減少した。さらに、14-3-3γ の発現は、miR-7 と miR-144 によって上昇した。</p> <p>結論: アルコール曝露後の miRNA による 14-3-3 亜型それぞれに対する調節は、神経伝達やアポトーシスを生じる細胞生存と細胞死のバランスでの変化をもたらし、同時に、アルコールの報酬効果を変動させる。個々の 14-3-3 亜型の発現を選択的に制御している miRNA を標的とする治療は、アルコール使用障害の処置として新たな治療法になると考えられる。</p>		