

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	16-214	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
<p>FMRP mediates chronic ethanol-induced changes in NMDA, Kv4.2, and KChIP3 expression in the hippocampus. 脆弱 X 精神遅滞タンパク質 (FMRP) は海馬でのエタノールによる NMDA、Kv4.2、KChIP3 発現の変化を仲介している</p>		
執筆者		
Spencer KB, Mulholland PJ, Chandler LJ.		
掲載誌		
Alcohol Clin Exp Res. 2016; 40(6):1251-61. doi: 10.1111/acer.13060.		
キーワード		PMID:
アルコール、可塑性、脆弱 X 精神遅滞タンパク質 (FMRP)、NMDA、Kv4.2、KChIP3		27147118
要旨		
<p>目的: エタノールの慢性曝露 (CE) は、グルタミン酸系のような神経興奮性を調節しているタンパク質の発現を変える。神経興奮性やシナプス情報の恒常性で CE によって生じる変化には、GluN2B サブユニット含有 NMDA 受容体の発現やシナプス外からシナプス領域への移動の増加などがある。慢性間欠的なエタノール (CIE) 負荷で生じる海馬 Glu2B-NMDA 受容体の増加に附随して、海馬錐体細胞の興奮性に影響している A 型カリウムチャンネル Kv4.2 の発現低下が生じる。海馬の樹状突起と樹状突起棘における Kv4.2 の結合タンパク質に KChIP3 があり、Kv4.2 の膜表面への輸送と発現を調節している。脆弱 X 精神遅滞タンパク質 (FMRP) は mRNA に結合し、翻訳抑制因子として働く。FMRP は樹状突起で Kv4.2、KChIP3、NMDA 受容体サブユニットなどの mRNA と相互作用し、そのタンパク質発現を調節している。これらのことから、本研究は、慢性エタノール摂取が海馬の FMRP 発現やその機能に及ぼす影響と、NMDA 受容体と Kv4.2 チャンネルのエタノールによる発現変化における FMRP の役割について検討した。</p> <p>方法: 雄性 C57BL/6J マウス (9 週齢) を使用し、マウスへの慢性間欠的エタノール投与 (CIE) は、14 時間のエタノール蒸気曝露と 8 時間の離脱期間のサイクルを 4 日間行い、その後、72 時間の離脱期間を経た後、実験を行った。In vitro 実験系では、Sprague Dawley ラットから海馬脳切片を調製して行った。タンパク質発現はウエスタンブロット法で、FMRP と mRNA の相互作用は免疫沈降法と RT-PCR 法で解析した。</p> <p>結果: CIE 処置したマウス海馬のタンパク質発現で GluN1、Glu2B は増加し、Kv4.2 と KChIP3 は減少した。FMRP への mRNA 結合の解析結果では、タンパク質発現での結果と類似して、Glu2B では低下し、Kv4.2 と KChIP3 では上昇していた。また、CIE では FMRP 発現に影響しないが、その活性調節で重要な 499 番目セリンでのリン酸化が上昇していた。脳切片でエタノール (75 mM) 処置した in vitro の系でも同様の結果が得られた。S6K1 阻害薬 PF-4708671 (PF) の処置は、CIE で生じるリン酸化 FMRP の増加と NMDA サブユニット、Kv4.2、KChIP3 の変化を阻止した。対照的に、アルコールのない状態では、これらの PF の効果は見られず、S6K1 阻害は慢性エタノールによる変化に対して特異的であることを示している。</p> <p>結論: 本研究の結果は、CE は、可塑性に関連したタンパク質の翻訳調節を FMRP を介して亢進することを示している。また、CE による海馬グルタミン酸作動性シナプスにおける整調型可塑性の発生には S6K1 と FMRP 活性が必要とされることを示している。</p>		