

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	17-217	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Developmental alcohol exposure impairs activity-dependent S-nitrosylation of NDEL1 for neuronal maturation. (脳の) 発達中のアルコール曝露は神経細胞成熟のための NDEL1 の活性依存性 S-ニトロシル化を障害する			
執筆者			
Saito A, Taniguchi Y, Kim SH, Selvakumar B, Perez G, Ballinger MD, Zhu X, Sabra J, Jallow M, Yan P, Ito K, Rajendran S, Hirotsune S, Wynshaw-Boris A, Snyder SH, Sawa A, Kamiya A.			
掲載誌			
Cereb Cortex. 2017; 27(8):3918-3929. doi: 10.1093/cercor/bhw201.			
キーワード			PMID:
S-ニトロシル化、NDEL1、樹状突起発達、神経細胞活性、胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD)			27371763
要旨			
<p>目的:一酸化窒素(NO)はガス状の神経伝達物質で、神経系一酸化窒素合成酵素(nNOS)によって生成され、シナプス機能に関与している。nNOS は、S-ニトロシル化(SNS)が仲介する経路とNOで活性化される可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)/cGMP 経路を介して機能している。nNOS は、発達中の脳の脳皮質で高度に発現しているが、nNOS が新生児の神経構造の形成に関与する機序は不明である。胎児性アルコールスペクトラム障害(FASD)モデルマウスの発達中の脳でNOS 活性の低下がみられ、nNOS 欠損マウスの新生仔期のエタノール曝露で神経細胞脱落が生じる。しかし、アルコール曝露が新生仔の脳発達に作用する際に nNOS が関与する機序は良く解っていない。本研究は、nNOS 仲介性 SNS による樹状突起発達調節機序で果たしているNDEL1 (nuclear distribution element-like) [樹状突起発達の制御タンパク質]の役割と、アルコールによる発達中の脳で生じる異常への NDEL1 の関与について焦点を当てて検討した。</p> <p>方法:nNOS 欠損マウス(nNOS-KO)を作成し、使用した。エタノール(5 g/kg)は出生後 4-7 日で投与した。胎仔の内側前頭前野(mPFC)への GFP あるいは遺伝子の導入は子宮内電気穿孔法で行った。mPFC NDEL1 の遺伝子欠損マウス(NDEL1 CKO)は、Cre/loxP 遺伝子発現系を導入して作成した。樹状突起の構造は、胎仔(胎生 15 日)の mPFC II/III層錐体細胞に GFP をへ導入し、出生後 7 日の時点で解析した。NDEL1 の SNS はビオチンスイッチ法で測定した。</p> <p>結果:nNOS-KO では発達中の脳皮質樹状突起の形成が障害されていたが、sGC/cGMP 経路の薬理的阻害は樹状突起の成長に影響しなかった。NDEL1は、システイン(C)203、273、293 で SNS される。C203 のアミノ基置換で NDEL1 の SNS は減少し、さらに、樹状突起と分枝の形成に影響を与えた。対照マウスの NDEL1 では SNS がみられたが、nNOS-KO では認められなかった。また、NDEL1 CKO では樹状突起の分枝が減少していた。NMDA 受容体のグリシンによる活性化は、NDEL1 の SNS を増加し、NDEL1 の SNS は NMDA 受容体が仲介する神経細胞活性で亢進することが示された。また、脳発達期のアルコール曝露で、nNOS 活性と NDEL1 の SNS が抑制された。</p> <p>結論:本研究の結果は、NDEL1 の SNS は、新生仔期の脳の成熟で機能している機序で重要であることを示し、NDEL1 の SNS の低下は、母親のアルコール曝露で生じる神経発達異常に関与する病理的要因であることを示唆している。</p>			