研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-142	B-210	20-257	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

MANF is neuroprotective against ethanol-induced neurodegeneration through ameliorating ER stress.

中脳アストロサイト由来神経栄養因子（MANF）はエタノールによる神経変性に対して ER ストレスの改善を介して神経保護に働く

執筆者

Wang Y, Wen W, Li H, Clementino M, Xu H, Xu M, Ma M, Frank J, Luo J.

掲載誌

Neurobiol Dis. 2021; 148:105216. doi: 10.1016/j.nbd.2020.105216.

キーワード	PMID:
アルコール乱用、小胞体ストレス応答（ER ストレス）、MANF、神経変性アポトーシス、胎児性アルコールスペクトラム障害（FASD）	33296727

要　旨

目的：胎児性アルコールスペクトラム障害（FASD）は、出生前のアルコール曝露で生じる一連の発達障害である。FASD の最も壊滅的な様相の一つに、中枢神経系の神経細胞損失あるいは神経変性があり、FASD の治療を促進するためには、その機序を明らかにする必要がある。ER ストレスは、エタノールによる神経変性などの、多くの神経変性疾患の特徴であり、疾患の基礎をなす機序である。中脳アストロサイト由来神経栄養因子（MANF、Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor）は、神経突起伸長や神経細胞移動などの神経発達に関与しているタンパク質である。MANF は ER ストレスに応答し、発達期の脳のエタノール曝露に応答してその発現が増加することが報告されている。本研究は、エタノールによる神経変性での MANF の役割と、ER ストレス調節との関連について検討した。

方法：中枢神経特異的 *Manf* 欠損（cKO）マウスを作成した。2 種類の神経変性モデルを使用し、エタノール誘導性神経変性は生後 7 日［ヒト妊娠第 3 三半期に相当］のマウスへエタノール 1.5 g/kg を皮下投与して 8 時間後に、また、ツニカマイシン（TM）誘導性神経変性［ER ストレス誘導性神経変性］はマウスへ TM 3 mg/kg を皮下投与して 24 時間後に、神経細胞アポトーシスと ER ストレスを評価した。マウスから脳を採取し、タンパク質は免疫ブロット法で測定した。脳組織の解析は、免疫組織化学法と免疫蛍光法で行った。アポトーシスは TUNEL 法で、mRNA は RT-PCR 法で測定した。また、脳の遺伝子発現の変化は、RNA-seq 法で解析した。

結果：MANF 欠損［cKO マウス］はエタノールによる神経細胞アポトーシスと ER ストレスを悪化させ、ER ストレスの遮断（遮断剤 4-PBA、100 mg/kg）はエタノールによる神経細胞アポトーシスに対する MANF 欠損の有害効果を消失した。さらに、MANF 欠損は、ER ストレス誘導性神経変性モデルである TM による ER ストレスと神経変性を増強した。脳のトランスクリプトーム RNA-seq 解析の結果は、ER ストレス調節における MANF の機能的関与を示し、MANF の ER ストレス緩衝能を仲介している標的遺伝子（ユビキチン化酵素：UBE2J2、UBXN6 など）を明らかにした。

結論：本研究の結果は、MANF は ER ストレスを改善することでエタノールによる神経変性に対して神経細胞を保護する神経栄養因子であり、MANF は ER ストレス調節で重要な働きをしていることを示唆している。