

研究・調査報告書

報告書番号	担当
228	高崎健康福祉大学薬学部細胞生理化学研究室
題名 (原題/訳)	
Overexpression of Nrf2 protects cerebral cortical neurons from ethanol-induced apoptotic death. Nrf2 の過剰発現はエタノールによるアポトーシスから大脳皮質神経細胞を保護する	
執筆者	
Narasimhan M, Mahimainathan L, Rathinam ML, Riar AK, Henderson GI.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Mol Pharmacol. 80(6):988-999(2011)	
キーワード	
エタノール、胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD)、NFE2L2/Nrf2、アポトーシス	
要 旨	
<p>エタノールは酸化ストレスの上昇と関連したグルタチオン (GSH) の枯渇によってアポトーシスによる神経細胞死を生じる。本研究では、エタノールによる神経毒性を回復する手段として、GSH の恒常性を調節している転写因子である NF-E2-related factor2 (Nrf2) の増強を通じて GSH レベルを上昇させることについて示す。</p> <p>妊娠 Sprague-Dawley ラットで胎生 16-17 日の胎仔から初代皮質神経細胞 (PCN) を調製した。PCN のエタノール (4 mg/mL) 処置 (24 時間) は、Nrf2 タンパク量、転写物発現、Nrf2-DNA 結合活性、転写標的である NAD(P)H キノン還元酵素 (NQO1) の発現を増加させた。しかし、エタノールによる Nrf2 の増加は GSH レベルの増加につながらず、アポトーシスによる細胞死が依然として観察された。神経細胞の Nrf2 を siRNA で発現抑制すると、エタノールによる GSH の枯渇が見られ、スーパーオキシドレベルの上昇が増強された。さらに、Nrf2 のノックダウンでカスパーゼ 3 活性とアポトーシスは有意に増加した。一方、アデノウイルスによる Nrf2 の過剰発現はエタノールによる細胞 GSH の枯渇を防ぎ、エタノールによるアポトーシス細胞死を阻止した。</p> <p>本研究の結果は、エタノール曝露で生じる大脳皮質神経細胞の酸化ストレスやアポトーシスを防御する上で、Nrf2 に依存した GSH 恒常性の維持が重要であることを示している。実際、妊娠中に発達中の脳が最もエタノールに対して感受性がある時期は第 2、第 3 三半期であり、この時期は GSH の恒常性を維持することが難しい時期でもある。エタノールに感受性の高い発達中の段階にある神経細胞を保護する治療介入は、神経細胞レベルで実施する必要がある。</p>	