

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-135	13-202	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Mitogen-activated protein kinase modulates ethanol inhibition of cell adhesion mediated by the L1 neural cell adhesion molecule. MAP キナーゼは L1 神経細胞接着因子を介して細胞接着を阻害する		
執筆者		
Dou X, Wilkemeyer MF, Menkari CE, Parnell SE, Sulik KK, Charness ME.		
掲載誌		
Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 ;110(14):5683-8. doi: 10.1073/pnas.1221386110.		
キーワード		PMID:
胎児性アルコールスペクトラム障害、L1 接着因子、MAP キナーゼ		23431142
要旨		
<p>目的: 双子での研究から、胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) の発症に遺伝子的な寄与のあることが示唆されている。しかし、その候補遺伝子は良く分かっていない。大脳皮質 L1 細胞接着因子は脳の発達で重要な役割を果たしているが、エタノールは接着因子の細胞外領域のアルコール結合部位との相互作用を介して細胞接着を低下させることで FASD を生じる可能性がある。L1 の細胞内領域 (L1-CD) には、MAP キナーゼファミリーの ERK2 などの種々のキナーゼによってリン酸化される部位がある。L1-CD のリン酸化は L1 の細胞外領域 (L1-ECD) の構造や機能を調節しており、L1-CD のリン酸化によって L1-ECD にあるアルコール結合部位の構造が変化する。本研究は、エタノールに対する L1 の感受性が L1-CD のリン酸化によって調節されているかどうか検討した。</p> <p>方法: ヒト L1 を発現させた NIH/3T3 細胞でエタノール感受性細胞株 (2A2-L1s, 2B2-L1s) とエタノール非感受性細胞株 (3C3-L1i, 50EF-L1i, 3E2-L1i)、あるいは NG108-15 細胞を用いた。L1 の接着はビーズ凝集アッセイで、ERK1/2 のリン酸化は免疫ブロット法で測定した。また、エタノールに対して感受性の異なる 2 系統の C57BL マウス (C57BL/6J 高感受性マウス:6J, C57BL/6N^{hsd} 低感受性マウス:6N) を用いた。</p> <p>結果: 2A2-L1s 細胞と NG108-15 細胞で、ERK2 をリン酸化 (活性化) する酵素 (MEK1) の阻害剤や ERK2 の siRNA による発現抑制は L1 の接着には影響しなかったが、エタノールによる L1 接着の阻害を大幅に抑制した。同様に、L1-CD の ERK2 リン酸化の基質となる 1248 番目のセリン (S1248) のロイシンへの置換は、L1 接着を減少しなかったが、エタノールによる L1 接着の阻害を阻止した。エタノールによる L1 接着の阻害は、3C3-L1i 細胞よりも 2A2-L1s 細胞で 10 倍以上大きかった。また、2A2-L1s 細胞での ERK2 の活性と S1248 のリン酸化は 3C3-L1i 細胞よりも大きかった。恒常的な活性化を持つ MEK1 を発現させた 3C3-L1i 細胞では、エタノールによる L1 接着の抑制で非感受性であったものが抑制を受ける感受性へと変化した。エタノールの毒性に対する感受性が高い 6J マウスの MAP キナーゼ活性は、感受性が低い 6N よりも大きかった。</p> <p>結論: 本研究の結果は、L1 の S1248 の ERK2 によるリン酸化がエタノールによる L1 接着の阻害を制御していることと、ERK2 の遺伝子や ERK2 活性を調節する情報伝達分子が FASD での遺伝子的な寄与に影響していることを示唆している。L1 機能自体ではなく、エタノール感受性を調節する特異的な遺伝子座を同定することがエタノールの神経毒性を阻止する薬物の開発を促進すると考えられる。</p>		