

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-200	13-258	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
CaMKII represses transcriptionally active β -catenin to mediate acute ethanol neurodegeneration and can phosphorylate β -catenin. カルモジュリン依存性リン酸化酵素 II (CaMK II) は β -カテニンをリン酸化し β -カテニンの転写活性を抑制して急性エタノールによる神経変性を仲介している			
執筆者			
Flentke GR, Garic A, Hernandez M, Smith SM.			
掲載誌			
J Neurochem. 2014; 128(4):523-35. doi: 10.1111/jnc.12464.			
キーワード			PMID:
胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD)、アポトーシス、CaMK II、 β -カテニン			24117889
要 旨			
<p>目的: 出生前のエタノール曝露は、神経冠細胞などの神経前駆細胞でアポトーシスを誘導し持続的な神経発生での欠損を生じる。先に我々は、エタノールによるアポトーシスの初期段階でカルモジュリン依存性リン酸化酵素 II (CaMK II) の活性化が関与していることを報告した。一方、神経冠発生、細胞遊走、細胞生存で重要な細胞情報として転写因子 β-カテニンがある。エタノール投与後、神経冠細胞の核 β-カテニンが選択的に枯渇し、この低下はエタノールによる一過性の細胞内 Ca イオンの上昇によって仲介されている。しかし、CaMK II と β-カテニンに対するエタノールの効果がどのように関連しているか不明である。本研究は、エタノールの神経冠細胞への神経毒性で、β-カテニンの Ca 依存性および非依存性制御因子がどのように関連しているか検討した。</p> <p>方法: ニワトリ White-Leghorn の胚を使用し、エタノール (50-60 mM、1-2 時間) を処置した。細胞死は LysoTracker Red を用いて免疫組織化学的に検討した。β-カテニンは免疫染色法で、β-カテニンの転写活性はルシフェラーゼレポーター測定法で、タンパク質発現量はウエスタンブロット法で測定した。</p> <p>結果: 神経冠細胞へのエタノールの曝露で、細胞死が上昇し、神経冠細胞数は対照の 60% まで低下した。また、エタノール処置は背部神経上皮細胞の β-カテニンレベルを低下させた。さらに、エタノールによって β-カテニンの転写活性は 41.8% まで抑制された。エタノールで生じたこれらの変化を、細胞内 Ca キレート剤の Bapta-AM あるいはカルモジュリン阻害剤のカルミダゾリウム処置は抑制した。また、神経冠細胞への β-カテニンの過剰発現処置は、エタノールによる細胞死を低下させた。β-カテニンを不安定化することが知られている GSK3β、PKC、JNK、カルパインを薬理的に阻害しても、エタノールで生じた変化は阻止できなかった。CaMK II の β-カテニンへの影響を検討した結果、CaMK II は β-カテニンを直接的にリン酸化 (T332、T472、S552) することが分かった。</p> <p>結論: 本研究の結果は、β-カテニンが CaMK II のリン酸化標的であり、細胞内 Ca 情報が β-カテニン依存性転写の調節に関与しているという新たな機序を提示するものである。エタノールは細胞内 Ca の上昇を介して CaMK II を活性化し、CaMK II は β-カテニンをリン酸化して、β-カテニンの転写活性を消失させる。このような機序は、多くのアルコール関連疾患にも当てはまるものと思われる。</p>			