

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	16-257	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>			
Up-regulation of Siah1 by ethanol triggers apoptosis in neural crest cells through p38 MAPK-mediated activation of p53 signaling pathway. エタノールによる Siah1 の発現増加は p38 MAPK が媒介する p53 情報伝達経路の活性化を通じて神経冠細胞のアポトーシスを引き起こす			
<b>執筆者</b>			
Yuan F, Chen X, Liu J, Feng W, Wu X, Chen SY.			
<b>掲載誌</b>			
Arch Toxicol. 2017; 91(2):775-784. doi: 10.1007/s00204-016-1746-3.			
<b>キーワード</b>			PMID:
エタノール、Siah1、アポトーシス、p53、p38 MAPK、胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD)			27270636
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> 胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) は、出生前のエタノール曝露で生じる一連の構造的および機能的出生障害を指す。エタノールで生じる異常の主要な機序として、特定の細胞での過剰な細胞死が提示されている。エタノールに対して感受性の高い細胞には、様々な細胞の前駆細胞となる神経冠細胞 (NCCs) があり、エタノール曝露で NCCs のアポトーシスが生じ、FASD の特徴である種々の異常に関与していることが報告されている。Siah1 (seven in absentia homolog 1) は、E3 ユビキチンリガーゼ [タンパク質にユビキチンを連結させる酵素] の 1 種で、転写調節、有糸分裂、細胞形質転換、細胞増殖、細胞遊走、アポトーシスなどの生物的過程で重要な役割を果たしている。先に我々は、エタノールで NCCs の Siah1 の発現が上昇し、アポトーシスと関連していることを報告したが、その機序は不明である。本研究は、この点について検討した。</p> <p><b>方法:</b> NCCs として JoMa1.3 細胞を用いた。タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。細胞組織でのタンパク質の局在は、免疫蛍光顕微鏡法で解析した。アポトーシスはカスパーゼ-3 活性と TUNEL 法で測定した。</p> <p><b>結果:</b> NCCs へのエタノール処置 (100 mM, 24 時間) で、p53 のタンパク質レベルとリン酸化ならびに p38 MAPK のリン酸化が上昇した。RNA 干渉による Siah1 の発現抑制で、エタノールによる p38 MAPK リン酸化の上昇は抑制された。さらに、RNA 干渉による Siah1 や p38 MAPK の発現抑制、あるいは p38 MAPK 阻害剤 SB203580 の処置で、エタノールによる p53 の蓄積やリン酸化の上昇は低下した。また、NCCs のエタノール曝露は、p53 の下流標的であるアポトーシス促進性タンパク質 (PUMA、Bak) の発現を上昇し、アポトーシスを増加させた。これらの上昇は、Siah1 の発現抑制で低下した。エタノールによる NCCs のアポトーシスは、p38 MAPK の発現抑制でも減少した。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、Siah1 はエタノールによる NCCs のアポトーシスで重大な役割を果たしていることと、エタノールによる Siah1 の発現増加が、p38 MAPK 媒介性の p53 情報伝達経路の活性化を通じて NCCs のアポトーシスを引き起こすことを示している。本研究の知見は、Siah1 依存性アポトーシスカスケードの調節を基本とした FASD の防御のための新たな手段を探索する手だてになると考えられる。</p>			