

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	17-237	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>			
Alcohol-mediated missplicing of Mcl-1 pre-mRNA is involved in neurotoxicity. Mcl-1 mRNA 前駆体のアルコールによるスプライシング異常が神経毒性に関与している			
<b>執筆者</b>			
Sariyer R, De-Simone FI, Donadoni M, Hoek JB, Chang SL, Sariyer IK.			
<b>掲載誌</b>			
Alcohol Clin Exp Res. 2017 ; 41(10):1715-1724. doi: 10.1111/acer.13474.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
アルコール依存症、mRNA 前駆体、選択的スプライシング、SRSF1、Mcl-1、神経毒性			28800142
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> 慢性的に過剰なエタノール (EtOH) 摂取で、脳の構造的および機能的な損傷が生じる。EtOH 曝露の最も破壊的な結果として、EtOH の神経毒性による発達中の脳での神経細胞の消滅があり、胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) との関連性が考えられている。mRNA 前駆体の選択的スプライシングは、タンパク質の構造と機能での多様性の発現に貢献している。脳での選択的スプライシングによる変異タンパク質生成の制御は、タンパク質の機能を調節し、それらはアルコール依存やアルコールの神経毒性に関連した行動に影響を与えると考えられている。mRNA 前駆体のスプライシングが、アルコール依存症で変化していることが報告されており、本研究は、神経細胞の選択的スプライシング因子と候補遺伝子の選択的スプライシングに対する EtOH の効果と神経毒性との関連について検討した。</p> <p><b>方法:</b> ヒト胎児神経細胞とヒト由来神経芽細胞腫 SH-SY5Y を使用した。培養細胞への EtOH 処置 (1-100 mM、24 時間) は“反蒸発装置”を利用して行った。細胞の生存は MTT 試験で測定した。選択的スプライシングは RT-PCR 法で、細胞でのタンパク質発現は免疫組織化学法で、タンパク質はウェスタンブロット法で解析した。転写調節因子の活性は、ルシフェラーゼレポーターアッセイで測定した。</p> <p><b>結果:</b> 神経細胞への 25 mM 以上の EtOH 曝露で、細胞生存率は大幅に減少し、EtOH の有害作用が認められた。選択的スプライシングは、主に SR タンパク質 (serine/arginine-rich protein) によって制御されている。SRSF1~3 との発現を検討した結果、EtOH 曝露で神経細胞の SRSF1 発現が低下した。次に、SRSF1 で調節される候補遺伝子を解析した結果、SRSF1 発現レベルの減少と関連して、EtOH 曝露によって Bcl-2 ファミリーである細胞生存促進性 Mcl-1 の mRNA 前駆体の異常スプライシングが生じ、抗アポトーシス性の Mcl-1L からアポトーシス促進性の Mcl-1S への転換が生じた。一方、SRSF1 や Mcl-1L の細胞での発現増加処置で、EtOH による神経毒性は抑制された。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、EtOH 曝露で神経細胞の SRSF1 発現が低下し、Mcl-1 mRNA 前駆体の異常スプライシングが生じることを示唆している。神経細胞の EtOH 曝露で、抗アポトーシス性 Mcl-1L よりもアポトーシス促進性 Mcl-1S のスプライシングが優位になることで Mcl-1L/Mcl-1S 発現比が低下する。これらの結果から、EtOH による神経毒性で、SRSF1 と Mcl-1 遺伝子は重要な役割を果たしていると考えられる。</p>			