

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	20-226	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>		
Ethanol-activated CaMKII signaling induces neuronal apoptosis through Drp1-mediated excessive mitochondrial fission and JNK1-dependent NLRP3 inflammasome activation. エタノールによる CaMKII 情報伝達の活性化は Drp1 仲介性のミトコンドリア過剰分裂と JNK 依存性 NLRP3 インフラマソームの活性化を通じて神経細胞アポトーシスを生じる		
<b>執筆者</b>		
Lim JR, Lee HJ, Jung YH, Kim JS, Chae CW, Kim SY, Han HJ.		
<b>掲載誌</b>		
Cell Commun Signal. 2020; 18(1):123. doi: 10.1186/s12964-020-00572-3.		
<b>キーワード</b>		<b>PMID:</b>
アルコール、Drp1、ミトコンドリア、NLRP3 インフラマソーム、CaMK II、JNK1、NMDA 受容体、カスパーゼ-1、マイトファジー、アポトーシス		32787872
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b> 神経変性は慢性アルコール依存症で見られる代表的な症状である。エタノールが誘導するカルシウム(Ca)の過負荷は、NLRP3 インフラマソーム形成とミトコンドリア(Mit)の動的挙動の不均衡を生じ、これらが神経変性の病理に関連している。しかし、神経細胞で Ca がこの過程をどのように調節しているのか分かっていない。本研究は、この点について詳細に検討した。</p> <p><b>方法:</b> SK-N-MSヒト神経芽細胞腫 細胞株を使用した。タンパク質の相互作用は共免疫沈降法と免疫組織化学法で解析した。細胞内の Ca (Fluo 3-AM)と ROS (CM-H<sub>2</sub>DCFDA)レベル、Mit の ROS 産生 (MitoSOX™ Red)と膜電位 (TMRE/Mitotracker Gree)、神経細胞のアポトーシス(アネキシン V)は、それぞれの試薬を用いてフローサイトメリー法で測定した。mRNA は qRT-PCR 法で、タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。</p> <p><b>結果:</b> SK-N-MS 細胞で、エタノール(EtOH)は切断型(活性)カスパーゼ-3レベルとMit の ROS 産生を増加し、これには神経細胞アポトーシスが関連していた。さらに、EtOH は PKA の活性化と CREB リン酸化を増加し、このことで、NMDA 受容体発現の増加を生じた。EtOH で増加した NMDA 受容体は細胞内 Ca の過負荷と CaMK II の活性化を生じ、Drp1 [Mit の分裂に関与する因子]と JNK1 のリン酸化をもたらした。Drp1 はリン酸化によって Mit へ移行し、Mit の過剰な分裂や ROS の蓄積、Mit 膜電位の消失が生じた。これらの変化は、細胞の Drp1 経路の阻害処置 (CaMK II 阻害剤)で阻止された。EtOH による JNK1 のリン酸化で NLRP3 インフラマソームが活性化されて、カスパーゼ-1 の活性化が誘導された。その結果、マイトファジーのカスパーゼ-1 依存性抑制が生じ、このことで、ROS の蓄積が悪化し、細胞死が生じた。カスパーゼ-1 の阻害 (Ac-YVAD-cmk)でマイトファジーが誘導され、EtOH による神経細胞でのアポトーシスが阻止された。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、EtOH による NMDA 受容体依存性の Ca の過負荷は、CaMK II リン酸化を増加し、このことは Drp1 が仲介する Mit の過剰な分裂と ROS の過剰な産生 (CaMK II/Drp1 経路)や JNK1 誘導性の NLRP3 インフラマソーム活性化とマイトファジーの促進 (CaMK II/JNK1 経路)に不可欠で、結果として、神経細胞のアポトーシスが誘導されることを示している。Mit 分裂と NLRP3 インフラマソームの活性化を調節する Ca 情報伝達経路を同定することは、EtOH 関連神経変性疾患の治療方法の進展のために有益である。</p>		