

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	20-234	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Postnatal ethanol-induced neurodegeneration involves CB1R-mediated β -catenin degradation in neonatal mice. 出生仔マウスで生後のエタノール曝露による神経変性には CB1R が仲介する β -カテニン分解が関与している		
執筆者		
Subbanna S, Basavarajappa BS.		
掲載誌		
Brain Sci. 2020; 10(5):E271. doi: 10.3390/brainsci10050271.		
キーワード		PMID:
胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD)、 β -カテニン、カンナビノイド、発達、Wnt 情報伝達、アポトーシス		32370076
要旨		
<p>目的: 妊娠女性のアルコール消費は、胎児のさまざまな脳領域で発達異常や機能障害を生じ、胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) と呼ばれる神経行動的障害や認知障害をもたらす。しかし、その分子基盤はまだ十分に分かっていない。我々は先に、生後 (P) 7 日のマウスのエタノール曝露で、内因性カンナビノイド/カンナビノイド受容体 1 (CB1R) が仲介する広範な神経細胞変性が生じることを示した。CB1R の活性化は、Wnt/β-カテニン情報伝達経路を阻害する。また、β-カテニンは転写因子の制御を介して細胞増殖や分化に関与し、発達や細胞生存で機能している。本研究は、出生後エタノール曝露 (PEE) によるβ-カテニンタンパク質レベルの変化について検討した。</p> <p>方法: C57BL/6J マウスと CB1R 欠損マウス (CB1R-KO) を使用した。マウスに P7 でエタノールを 1.0 g/kg (中等度量、MD-PEE) と 2.5 g/kg (高用量、HD-PEE) を皮下投与した。処置後、海馬 (HP) と新皮質 (NC) から細胞質と核を分離調製し、解析を行った。タンパク質の組織発現は免疫組織化学法で、タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。</p> <p>結果: MD-PEE および HD-PEE で、HP と NC の CC3 [活性化型開裂カスパーゼ-3、神経変性の指標] が増加した。MD-PEE および HD-PEE は、HP と NC の細胞質での活性化型β-カテニン (ABC) [非リン酸化体] レベルを低下し、一方、リン酸化β-カテニン [不活性化型] /ABC タンパク質比を上昇した。また、MD-PEE および HD-PEE は、HP と NC の核 ABC レベルを低下した。CB1R 拮抗薬 SR141716A (1 mg/kg) [P7 でのエタノールによるカスパーゼ-3 の活性化を阻止する濃度] の PEE 前の処置で、PEE で生じた HP と NC の細胞質と核での ABC の減少が軽減した。また、CB1R-KO で HD-PEE で生じた HP と NC の細胞質と核での ABC の減少が軽減した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、CB1R 情報伝達が発達中の脳での PEE によるβ-カテニン転写活性の不活性化に関与していることを示し、PEE 後の新生仔マウスでの神経変性は、CB1R 情報伝達とβ-カテニン転写活性経路のクロストークを介して CB1R/β-カテニン情報伝達に関与していることを示唆している。</p>		