研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	21-243	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Maternal ethanol exposure acutely elevates Src family kinase activity in the fetal cortex.
母親のエタノール曝露は胎仔大脳皮質の Src ファミリーキナーゼ活性を急激に上昇する

執筆者

Wang D, Howell BW, Olson EC.

掲載誌

Mol Neurobiol. 2021; 58(10):5210-5223. doi: 10.1007/s12035-021-02467-x.

キーワード	PMID:
胎児性アルコール症候群 FAS、Src キナーゼ、Reelin、樹状突起形成 Dab1、大脳皮質形成、コフィリン	34272687

要　旨

目的：胎児性アルコール症候群（FAS）は、胎児脳の発達障害と生後の認知機能障害で特徴付けられる。アルコールの生物学的標的は広範で、これらの障害を生じる分子機序は明白でない。我々は、培養胎仔皮質細胞の急性エタノール（EtOH）曝露が、多様なタンパク質のチロシンリン酸化（pY99）の一過性上昇と、Src ファミリーキナーゼ（SFK）の活性化を生じ、その結果、リーリン（Reelin）情報伝達系の障害が生じることを報告した。分泌タンパク質であるリーリンは、脳で神経細胞の位置固定過程や神経突起発達に関与し、リーリン−Dab1［アダプター分子］情報伝達は大脳皮質の適切な発達に必要とされる。本研究は、培養皮質細胞と同様の急性 EtOH 曝露による SKF 依存性リン酸化の混乱が、母親の EtOH 曝露（MEB）後の胎仔で観察されるか検討を加えた。

方法：C57BL/6J マウスを使用して、母親の妊娠後、胎生（E）15 日で（4 g/kg）を腹腔内投与し、10、30、120、240 分後に胎仔を分離して脳の組織（免疫組織化学法）およびタンパク質（ウエスタンブロット法）を解析した。SKF 阻害剤ダサチニブ（20 mg/kg、腹腔内投与）は EtOH 投与 30 分前に前処置した。*In vitro* の実験には、E15 胎仔から分離した培養皮質細胞と E13 胎仔で子宮外電気穿孔法で CAG-GFP 発現させた培養外植片を使用した。ゴルジ複合体の連続性と形態は、dsRed 蛍光タンパク質発現遺伝子導入マウスを使用して解析した。

結果：MEB 10 分後で、胎仔大脳皮質で樹状突起や軸索が成長する領域（脳室帯、中間帯、辺縁帯）での pY99 が上昇し、これらの領域では Src 発現と SFK の活性化（pY416）が見られた。MEB による胎仔大脳皮質での変化は、母親へのダサチニブの前処置で阻止された。また、総 Src 発現と Src 活性化の分布は、pY99 の分布と並行していた。培養皮質細胞の EtOH（400 mg/dL）処置で、リン酸化応答が細胞体周辺領域や移動中の未熟な神経突起、分化中の神経細胞で観察された。また、MEB 30 分後で Src や Dab1 の pY99 が上昇し、さらに、4 時間後に n-コフィリン［F-アクチン脱重合タンパク質、リーリン情報伝達の下流効果因子］のセリン 3 のリン酸化の減少が見られた。これらの変化には、F-アクチンの減少とゴルジ複合体形態の混乱が関連していた。

結論：本研究は、MEB は胎仔大脳皮質の多様な領域や細胞での SFK の急激な活性化とチロシンリン酸化を生じることを示した。一過性のリン酸化上昇はリーリン情報伝達効果因子 n-コフィリンの脱リン酸化と F-アクチンレベルの減少、ゴルジ体の形態的混乱を誘導する。MEB 数時間後の胎仔皮質で、EtOH 曝露は選択的に SFK 依存的情報伝達経路に影響を与え、発達で重要な情報伝達系の混乱を生じることが示唆される。