

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	22-236	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
<p>Decreased tubulin-binding cofactor B was involved in the formation disorder of nascent astrocyte processes by regulating microtubule plus-end growth through binding with end-binding proteins 1 and 3 after chronic alcohol exposure.</p> <p>慢性アルコール曝露後のチューブリン結合補因子 B の減少は、末端結合タンパク質 1 および 3 との結合を介した微小管プラス端伸長の調節によるアストロサイト新生突起形成での障害に関与している</p>			
執筆者			
Zheng Y, Yang M, Chen X, Zhang G, Wan S, Zhang B, Huo J, Liu H.			
掲載誌			
Front Cell Neurosci. 2022; 16:989945. doi: 10.3389/fncel.2022.989945.			
キーワード			PMID:
胎児性アルコール症候群 FAS、チューブリン結合補因子 B、末端結合タンパク質			36385945
要旨			
<p>目的: 胎児性アルコール症候群 (FAS) は妊娠中の過剰な飲酒で生じる神経障害で、胎児の脳の構造と機能での先天性異常を特徴とする。FAS で障害について種々の研究が行われているが、FAS の基礎をなす分子のおよび遺伝的機序は良く分かっていない。アストロサイト (AST) は脳のグリア細胞で最も多く、神経細胞の機能維持に働いている。AST は神経細胞よりもアルコール (Alc) に対して感受性が高く、中枢神経系の発達中に Alc の影響を受ける主要な標的である。このことから、Alc による AST の変化が FAS の病因に関連している可能性があり、本研究は、Alc による AST 障害の機序を明らかにして、FAS の病理の新たな知見を提示することを目的に行った。</p> <p>方法: C57BL/6 マウス大脳皮質から調製した AST を培養して使用した。AST への慢性 Alc (30 mM) 曝露は、Alc 含有培養液で 7 日間培養した。チューブリン結合補因子 B (TBCB)、末端結合タンパク質 1、3 (EB1/3) の欠乏は RNA 干渉 (siRNA) で行い、TBCB あるいは EB3 の過剰発現はレンチウイルス形質導入法で行った。細胞タンパク質発現は、免疫蛍光染色法で解析した。細胞生存率は CCK-8 アッセイで、mRNA は RT-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>結果: AST の慢性 Alc 曝露で、AST 突起形成障害が生じ、微小管 (MT) の機能障害と TBCB の低下を伴っていた。siRNA による TBCB 欠損処置後、AST 突起は減少し、一方、TBCB の過剰発現で AST の突起は増加した。これらの結果から、TBCB は MT プラス端の調節を介した AST 突起形成の重要な因子であることが示唆された。TBCB による MT プラス端の調節機序の検討で、EB1 と EB3 が AST の MT プラス端に結合することが示された。また、siRNA 実験と過剰発現実験から、ヘテロ二量体を形成する EB1 と EB3 の両方が MT プラス端への TBCB 結合の仲介が必要であり、AST 突起形成を調節していることが見出された。TBCB 発現調節への MAPK 経路の関与の検討から、ERK1/2 情報伝達経路が、Alc 障害後の AST の TBCB 発現を調節している主要な経路の 1 つであることが示された。</p> <p>結論: 本研究の結果は、MAPK-ERK1/2 情報伝達経路で調節される TBCB は、EB1 と EB3 との結合を介して MT プラス端の伸長を調節し、AST 突起形成と成長を制御していることを示し、TBCB は慢性 Alc 曝露後の AST 突起形成と成長での障害における重要な因子であることを示唆している。FAS で報告されている AST 組織の変化には、TBCB の低下と MAPK-ERK1/2 情報伝達経路が関与していることが示唆され、FAS の神経学的症状のいくつかは、AST 突起形成障害と関係していることが考えられる。</p>			