

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	22-258	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Cdk5 promotes mitochondrial fission via Drp1 phosphorylation at S616 in chronic ethanol exposure-induced cognitive impairment. Cdk5 は慢性エタノール曝露による認知機能障害で Drp1 の S616 リン酸化を介してミトコンドリアの分裂を促進する			
執筆者			
Liu D, Li J, Rong X, Li J, Peng Y, Shen Q.			
掲載誌			
Mol Neurobiol. 2022; 59(12):7075-7094. doi: 10.1007/s12035-022-03008-w.			
キーワード			PMID:
慢性エタノール消費、認知機能障害、Cdk5、Drp1、ミトコンドリア分裂			36083519
要旨			
<p>目的: 過剰なアルコール消費は脳の構造と機能の変化を導き、学習や記憶での不可逆的な障害さえ生じる。脳で、海馬は前脳の記憶と学習過程で中心的な領域で、アルコールの神経毒性に最も感受性の高い領域である。アルコール神経毒性の病因には多くの要因が関与しているが、しかし、その詳細な機序は不明な点が多い。ミトコンドリア (Mit) 機能不全がアルコールの神経毒性に寄与していることが示されている。Mit の恒常性では Mit 分裂/融合の動的挙動が重要な役割を果たしており、それらはダイナミン関連タンパク質 (Drp) 群で制御されている。Drp1 は Mit 分裂の主要因子で、Drp1 受容体との相互作用を介して機能する。一方、アルコールによる神経細胞異常における Mit 動的挙動の役割は良く分かっていない。本研究は、慢性エタノール曝露 (CEE) 後の海馬神経細胞障害における Drp1 仲介性 Mit 動的挙動異常と Mit 機能不全との関連を検討した。</p> <p>方法: C57BL/6 マウスと HT22 細胞 [マウス海馬神経細胞株] を使用した。マウスへのエタノール (EtOH) 処置は 4 g/kg を 28 日間腹腔内投与した。EtOH 処置後、新奇物体認識試験 (NOR) [記憶機能] とモリス水迷路試験 [空間学習記憶] を行い、その後、脳および Mit を調製して解析を行った。サイクリン依存性キナーゼ 5 (Cdk5) の RNA 干渉は siRNA (LVi-Cdk5-GFP) を海馬へ投与して行った。タンパク質相互作用は免疫沈降法とウエスタンブロット法で評価した。脳と Mit 組織の解析は、透過型電子顕微鏡法、Golgi-Cox 染色法、免疫組織化学法で行った。Mit の ROS 産生は DCFH-DA と MitoSOX Red を用いて、また、Mit の膜電位は蛍光色素 JC-1 を用いて測定した。</p> <p>結果: CEE で、海馬の Drp1 タンパク質レベルでは変化ないが、Drp1 S616 のリン酸化 (p-Drp1) が増加 [活性化] し、Drp1 受容体 (Fis1、Mid49、Mff、Opal、Mfn1) レベルが増加した。EtOH 処置は海馬 Mit の長さを短縮し、この形態変化は HT22 細胞の EtOH 処置でも確認され、CEE は海馬神経細胞 Mit の分裂/融合や形態での異常を生じることが示された。さらに、EtOH 曝露マウスへの Mit 分裂阻害剤 (mdivi-1) の投与は、EtOH による Mit 機能不全を阻止し、海馬シナプス減少と認知機能低下を改善した。CEE は、海馬で Cdk5 の過剰活性化 (Cdk5 とその活性化因子 P25 レベルの増加) を生じた。Cdk5/P25 阻害剤 (ロスコピチン) あるいは Cdk5 欠損は、CEE 後の Drp1 の S616 でのリン酸化と Mit の移動による Mit の異常な分裂を阻害することで神経保護作用を示した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、CEE は Cdk5 の過剰活性化を生じて Drp1 S616 でのリン酸化と Drp1 および p-Drp1 の移動を促進し、このことで Mit の断片化と機能不全、不可逆的なシナプス障害、認知機能障害がもたらされることを示している。異常な Cdk5 活性化の阻害は、CEE による Drp1 仲介性 Mit 分裂と Mit 機能不全で生じる神経細胞障害と認知機能障害を抑制する。この経路の干渉は EtOH による脳神経毒性を阻止する有効な治療法になるとと思われる。</p>			