

## 研究・調査報告書

報告書番号	担当
478	高崎健康福祉大学薬学部細胞生理化学研究室
<b>題名 (原題/訳)</b>	
<p>The protective effect of neuronal nitric oxide synthase (nNOS) against alcohol toxicity depends upon the NO-cGMP-PKG pathway and NF-κB.</p> <p>アルコール毒性に対する神経型一酸化窒素合成酵素の防御効果は NO-cGMP-PKG 情報経路と NF-κB に依存している</p>	
<b>執筆者</b>	
Bonthius DJ, Bonthius NE, Li S, Karacay B.	
<b>掲載誌 (番号又は発行年月日)</b>	
Neurotoxicology. 29(6): 1080-1091 (2008)	
<b>キーワード</b>	
アルコール、アルコール毒性、胎児性アルコール症候群、 神経型一酸化窒素合成酵素 (nNOS)、cGMP、プロテインキナーゼ G、NF-κB	
<b>要 旨</b>	
<p>胎児性アルコール症候群 (FAS) は妊娠中のアルコール乱用に由来し、精神遅滞や過活動性の主要な原因になっている。発達中の脳で、アルコールは神経細胞を殺し、小頭症を引き起こす。しかし、その遺伝的構成によって、他の人よりもアルコールの神経毒性効果に対して脆弱でない人がいる。動物実験は神経型一酸化窒素合成酵素 (nNOS) 遺伝子がアルコールによる神経細胞死に対して発達中の神経細胞を保護することを示している。本研究で我々は薬理学的手法によって、nNOS が NO-cGMP-プロテインキナーゼ G (PKG) 情報経路を活性化することでアルコール毒性に対して神経細胞を保護していることを示す。</p> <p>nNOS 欠損マウス (nNOS<sup>-/-</sup>) 由来の培養小脳顆粒細胞は、対照マウス培養細胞と比べてアルコール誘導性細胞死に対して脆弱であった。しかし、nNOS 欠損マウス由来培養小脳顆粒細胞での nNOS 情報経路下流の活性化は、アルコール毒性から培養神経細胞を保護した。逆に、対照マウス培養細胞で nNOS 下流経路の遮断によってアルコールによる細胞死に対する脆弱性が亢進した。さらに検討した結果、nNOS と NO-cGMP-PKG 情報経路の神経細胞保護効果の下流因子として NF-κB が同定された。NF-κB を活性化する腫瘍壊死因子-α (TNF-α) は nNOS<sup>-/-</sup>培養細胞と対照培養細胞でのアルコールによる細胞死を回復した。しかし、NF-κB 阻害剤 (NFi) は TNF-α の防御効果を遮断し、アルコールによる細胞死を亢進させた。さらに、NFi は NO-cGMP-PKG 経路活性化剤の防御効果を遮断し、このことは NO-cGMP-PKG 経路の下流に NF-κB が存在していることを示している。対照群マウスの神経細胞は、培養による成熟に伴ってアルコール毒性に対して抵抗性を示すようになる。しかし、この神経細胞の成熟に伴ったアルコール抵抗性は nNOS<sup>-/-</sup>マウスでは生じず、また、対照マウスでのアルコール抵抗性は NFi で消失することから、NO と NF-κB は加齢に伴うアルコール抵抗性の発達で重要な役割を果たしていることが示唆される。</p> <p>このように、nNOS は NO-cGMP-PKG- NF-κB 経路を活性化することでアルコール毒性に対して発達中の神経細胞を保護し、成熟に伴ったアルコール抵抗性の獲得で決定的な役割を果たしている。</p>	