

研究種目：基盤研究（C）  
研究期間：2006～2009  
課題番号：18591292  
研究課題名（和文）  
アルコール曝露による脳組織構築異常－ノッチシグナル伝達系遺伝子発現への影響－  
研究課題名（英文）  
Ethanol exposure induces changes of cytoarchitecture of brain - Effects on notch-signal related gene expression  
研究代表者  
竹内 義喜（TAKEUCHI YOSHIKI）  
香川大学・医学部・教授  
研究者番号：20116619

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：アルコール、脳組織、ノッチシグナル伝達、遺伝子発現、膜タンパク、神経ネットワーク、精神神経機能

### 1. 研究計画の概要

神経細胞の発生・分化という最も初期の時点で発現する遺伝子に対するアルコールの影響を Notch-signal 伝達系遺伝子を中心として解析し、脳の組織構築異常と精神神経機能障害発症との関連性を明らかにするものである。

### 2. 研究の進捗状況

(主要項目を記載)

(1) PDGFR エンハンサー領域の解析結果では、GATA, Ets 転写因子の相乗作用が神経伸長を促進する結果が得られた。

(2) アルコールが直接星状膠細胞に作用し、中枢神経内の局所的血流調節を阻害している可能性を見出した。

(3) 神経組織へのアルコール曝露の影響は、神経細胞の細胞膜表面に局在するノッチ関連の受容体発現が誘導され、細胞死保護あるいは、正常な神経ネットワークの機能保持に関わる。

(4) 神経伸長や神経幹細胞性の保持に関わる PDGF 受容体や Tlx 等の発現パターンを増減させた際において、神経ネットワーク形成における神経細胞膜が、機能的な形態変化を示すことが明らかになった。

(5) 神経幹細胞性を有する神経型ニューロブラストマ細胞へのアルコール曝露の結果では、BDNF, NGF およびその受容体発現において、リガンドと受容体の双方の発現パターンに違いがあるのが、リアルタイム RT-PCR 法を用いた解析とタンパク定量法において明確になった。

(6) 神経細胞上の膜タンパクや細胞質内に

おける Notch シグナル伝達が脳の機能保持にかかわり、とくに脳組織の構築の形成における細胞膜への影響では、神経幹細胞、神経細胞やグリア細胞の膜の形状やシナプス膜の機能的な形態変化が発現する。このような膜タンパクに対する変化と神経ネットワークに基づく精神神経機能形成とに重要な関連性が示唆された。

(7) 膜タンパクの中には軸索内物質輸送に関連するものも多く、神経細胞内に直接これらの物質を投与することにより、神経ネットワークの形成過程を知ることができる。この解析はすでに *in vivo* で行なわれシナプスにおけるタンパク移動が明らかにされつつあり、神経初期発生からのタンパク移動に基づく神経機能の解明をはじめ可能としている。

### 3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している

(理由)

培養下における神経幹細胞だけでなくアダルトの神経細胞の膜タンパクに対するアルコールの影響も多角的・総合的に解析しているため多少時間はかかっているが、データはそろいつつある。

### 4. 今後の研究の推進方策

発生過程や神経ネットワーク形成過程の解析、とくに Notch-signal 伝達系関連タンパクをはじめ多くの膜タンパクの作用変化に基づく神経幹細胞、神経細胞およびグリア細胞の形態やシナプス膜の機能的変化（レスポンス）という観点から詳細な解析の必要性がある。さらに、精神神経機能障害発症の

面からは、すでに提唱されている神経幹細胞の脆弱性による細胞分化異常が原因疾患としてどのように影響するのか明らかにする必要がある。

#### 5. 代表的な研究成果

[雑誌論文] (計 14 件)

① Miki T, Kuma H, Yokoyama T, Sumitani K, Matsumoto Y, Kusaka T, Warita K, Wang ZY, Hosomi N, Imagawa T, Bedi KS, Itoh S, Nakamura Y, and Takeuchi Y  
Early postnatal ethanol exposure induces fluctuation in the expression of BDNF mRNA in the developing rat hippocampus  
Acta Neurobiol Exp. 2008, 68(4): 484-493.  
(査読あり)

② Miki t, Yokoyama T, Sumitani K, Kusaka T, Warita Y, Matsumoto Y, Wang ZY, Wilce PA, Bedi KS, Itoh, S, Takeuchi Y.  
Ethanol neurotoxicity and dentate gyrus development.  
Congenital Anomalies, 2008,  
48(3):110-117. (査読あり)

③ Okamoto H, Miki T, Lee KY, Yokoyama T, Kuma H, Wang ZY, Gu H, Li HP, Matsumoto Y, Irawan S, Bedi KS, Nakamura Y, Takeuchi Y.  
Oligodendrocyte myelin glycoprotein (OMgp) in rat hippocampus is depleted by chronic ethanol consumption.  
Neurosci Lett. 2006, 406(1-2):76-80. (査読あり)

④ Gonzalez D, Satriotomo I, Miki T, Lee KY, Yokoyama T, Touge T, Matsumoto Y, Li HP, Kuriyama S, Takeuchi Y.  
Changes of parvalbumin immunoreactive neurons and GFAP immunoreactive astrocytes in the rat lateral geniculate nucleus following monocular enucleation.  
Neurosci Lett. 2006, 395(2):149-54. (査読あり)

[学会発表] (計 5 件)

① Matsumoto Y, Kaneko M, Yang W, Watt F, Warita K, Miki T, Takeuchi Y, Funa K.  
A novel enhancer of the PDGF  $\beta$ -receptor gene activated during differentiation of neuroblastoma through Ets and GATA factor  
Italian Society of Neuroscience, 2007,  
27-30 September, Verona, Italy,