

研究・調査報告書

報告書番号	担当
566	高崎健康福祉大学薬学部細胞生理化学研究室
題名 (原題/訳)	
<p>Essential involvement of the NMDA receptor in ethanol preconditioning-dependent neuroprotection from amyloid-beta <i>in vitro</i>. アミロイドβに対するプレコンディショニング依存的なエタノールの神経防御における NMDA 受容体の必然的関与</p>	
執筆者	
Mitchell RM, Neafsey EJ, Collins MA.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
J Neurochem. 111(2): 580-588 (2009)	
キーワード	
エタノール、認知機能障害、アルツハイマー型痴呆、NMDA 受容体、プレコンディショニング	
要 旨	
<p>いくつかの疫学研究で、中等度のエタノール摂取が認知機能の減少やアルツハイマー型痴呆の危険性を低下させるがこと示されている。それらのなかで特筆すべきは、予め中等度濃度のエタノールで培養（プレコンディショニング）した脳細胞はアルツハイマー病のアミロイド-βペプチド（Aβ）の神経毒性に対して抵抗性を有することである。本研究では、ラットの小脳混合培養を使用して、どの膜受容体が中等度のエタノールによる前処理（MEP）の初期“センサー”として機能しているのか検討した。</p> <p>6日間のMEPプロトコール（30 mM エタノール）で、最初3日間のアデノシン A₁受容体や G_{i/o}タンパク質共役受容体の阻害では Aβ 22-35 に対する神経防御作用が低下することはなかった。しかし、NMDA 受容体拮抗薬であるメマンチンや DL-2-amino-5-phosphono-pentanoic acid (AP-5) の同様の処置でエタノールの神経防御作用は消失し、イオンチャネル型グルタミン受容体の初期の関与が重要であることが示された。また、小脳混合培養で、興奮毒性以下の濃度の NMDA の前処理による NMDA 受容体の直接的な活性化で Aβ の神経毒性が阻止された。MEP の 2 日目で、NMDA 受容体サブユニットの NR1、NR2B、NR2C レベルの上昇が見られ、この上昇は 6 日間の MEP 期間中、維持された。興味深いのは、エタノールと NMDA 受容体拮抗薬メマンチンの共処理で NMDA 受容体に必須な NR1 の上昇が阻止されたことである。さらに、2 日間の MEP 処理でシナプスへの NMDA 受容体局在の指標となる NR2B のリン酸化 1472 チロシンとスカフォールドタンパク質 PSD95 が増加した。</p> <p>これらの結果は、エタノール前処理（プレコンディショニング）に依存した神経防御効果は NMDA 受容体の NR サブユニットとそれらのシナプス局在の増加、および NMDA 受容体の活性化と関連していることを示している。認知機能減少やアルツハイマー型痴呆の危険性を低下させる中等度のエタノール摂取の効果には NMDA 受容体の機能変化が関係しているものと考えられる。</p>	