

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	15-262	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Involvement of TLR4 in the long-term epigenetic changes, rewarding and anxiety effects induced by intermittent ethanol treatment in adolescence. 青年期での間欠的エタノール投与で生じる長期的なエピジェネティック変化、報酬、不安効果への TLR4 の関与		
執筆者		
Montesinos J, Pascual M, Rodríguez-Arias M, Miñarro J, Guerri C.		
掲載誌		
Brain Behav Immun. 2016; 53:159-71. doi: 10.1016/j.bbi.2015.12.006.		
キーワード		PMID:
過度エタノール摂取、エタノール嗜好性、青年期、TLR4、エピジェネティック変化、報酬効果、前辺縁前頭前野内側部		26686767
要 旨		
<p>目的: ヒトや実験動物での研究は、青年期の脳はエタノールの作用に対して脆弱で、過度の飲酒はアルコールの神経毒性による行動と認知での障害など、長期に渡る変化とアルコール乱用や依存の危険性上昇をもたらすことを示している。青年期でのアルコール作用の分子機序は良く分かっていないが、我々は青年期マウスを用いて、エタノールが自然免疫受容体の Toll 様受容体 4 (TLR4) 情報伝達系を活性化して神経炎症を生じ、ミエリンタンパク質を障害し、認知機能障害を引き起こすことを示した。神経免疫情報伝達のアルコール乱用への関与が示されていることから、本研究は、青年期でのエタノール摂取がアルコール乱用や依存に関連したシナプス分子での長期的な変化を生じるかどうか検討した。</p> <p>方法: 雌性 C57BL/6WT マウスと TLR4 欠損 (KO) マウスを使用した。雌性マウスを使用したのは、エタノールによる炎症障害が雄性マウスより著しいことによる。エタノール (3 g/kg) は、30 日齢のマウスへ間欠的に 2 週間投与し、投与後、脳切片とシナプトソーム (シナプス含有分画) を調製した。目的とするタンパク質はウエスタンブロット法で、mRNA は RT-PCR 法で、また、タンパク質と DNA の結合は ChIP アッセイで測定した。エタノールによる行動変化は、オープンフィールド法、高架十字迷路、条件付け場所嗜好性試験で解析した。エタノール消費と嗜好性は、エタノール投与後 2 週間の断酒の後、2 ボトル選択法で解析した。</p> <p>結果: 青年期マウスへの過度エタノール投与 (BED: binge-like ethanol drinking) で、前辺縁前頭前野内側部 (mPFC) シナプス分画の AMPA 型グルタミン酸受容体サブユニット 1 (GluR1) は増加し、NMDA 型グルタミン酸受容体サブユニット 1 (NR1) に対する GluR1 の比も上昇した。これらは、シナプスで再構築が生じていることを示している。また、BED でヒストン H4 のアセチル化が上昇し、BDNF、転写因子の CREB と Δ FosB、(活性型)リン酸化 CREB のレベルが上昇した。さらに、<i>fosb</i> 遺伝子プロモーター領域での H4 の結合が増加し、転写活性の上昇が示された。BED は、マウスのエタノール嗜好性を上昇し、不安関連行動を亢進させた。一方、青年期マウスへの BED で生じたこれらの変化は、TRL4-KO マウスでは見られなかった。</p> <p>結論: 青年期マウスへのエタノール投与で生じた不安行動、報酬効果に関連するエピジェネティックな変化には TLR4 情報伝達経路を介する神経免疫機能が関与している。</p>		