

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	15-263	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>		
Rescuing prefrontal cAMP-CREB pathway reverses working memory deficits during withdrawal from prolonged alcohol exposure. 長期アルコール曝露後の離脱期間で生じる作業記憶の障害は、前頭前野 cAMP-CREB 情報伝達経路の調節不全の改善で回復する		
<b>執筆者</b>		
Dominguez G, Dagnas M, Decorte L, Vandesquille M, Belzung C, Béracochéa D, Mons N.		
<b>掲載誌</b>		
Brain Struct Funct. 2016; 221(2):865-77. doi: 10.1007/s00429-014-0941-3.		
<b>キーワード</b>		<b>PMID:</b>
アルコール依存症、PKA、cAMP-CREB、ヒストン、前頭前野、海馬		25388276
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b> ヒトと動物実験の研究から、長期間のアルコール摂取(CAC)後のアルコールの離脱で、前頭前野(PFC)が関連するいくつかの認知機能が障害されていることが示されている。アルコール離脱期の記憶欠損に関与していると考えられる情報伝達経路には、プロテインキナーゼ A (PKA) /cAMP-応答配列結合 (CREB) カスケードがあるが、しかし、離脱期での行動、分子種変化での PKA/CREB 経路の役割はほとんど分かっていない。本研究は、この点について検討した。</p> <p><b>方法:</b> 雄性 C57/BL6 マウスを用いた。4ヶ月齢のマウスへ、液体飼料としてエタノールを6ヶ月間投与した。その後マウスは、離脱 1 週間(1W)、6 週間(6W)、エタノール投与継続の処置を行い、脳切片を調製し、目的タンパク質を免疫組織化学的に解析した。また、作業記憶(WM)は T 迷路法で解析した。PKA 活性化物質 Sp-cAMPS は PFC へ脳室内投与した。</p> <p><b>結果:</b> 6ヶ月の CAC 後、1W と 6W の離脱で、T 迷路法で評価した WM での障害と、PFC の(活性化型)リン酸化 CREB (pCREB) の低下が生じた。一方、海馬の背部 CA1 領域(dCA1)では、離脱による pCREB の低下はみられなかった。さらに、PFC と dCA1 では、離脱無し、1W、6W 離脱マウスでヒストン H4 のアセチル化が低下していた。(cAMP 分解酵素)ホスホジエステラーゼ IV 阻害剤ロプリラム(0.1 mg/kg、腹腔内)の投与で、離脱マウスの WM の障害は改善され、PFC での pCREB は増加した。また、Sp-cAMPS の PFC への脳室内投与による PKA の直接刺激で、離脱マウスでの WM 障害は改善された。しかし、dCA1 への投与では効果なかった。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、アルコール離脱での作業記憶の障害は、PFC での CREB のリン酸化と H4 アセチル化の低下と関連していることを示している。PFC の cAMP-CREB 系の活性化は、CREB のリン酸化と H4 のアセチル化を改善し、作業記憶での障害を回復させる。アルコール離脱での認知機能障害には、PFC 神経系での PKA/CREB に依存した過程の調節不調が関与していることが示唆される。</p>		