研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-139	B-740	20-269	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Protective role of low ethanol administration following ischemic stroke via recovery of KCC2 and $p75^{NTR}$ expression.
虚血性脳卒中後の低用量エタノール投与の KCC2 と$p75^{NTR}$の発現回復による保護的役割

執筆者

Khirug S, Soni S, Saez Garcia M, Tessier M, Zhou L, Kulesskaya N, Rauvala H, Lindholm D, Ludwig A, Molinari F, Rivera C.

掲載誌

Mol Neurobiol. 2021; 58(3):1145-1161. doi: 10.1007/s12035-020-02176-x.

キーワード	PMID:
エタノール、アポトーシス、塩素イオン恒常性、$p75^{NTR}$、KCC2、脳卒中 ニューロトロフィン、Cl^-共輸送体、$GABA_A$情報伝達	33099743

要　旨

目的：疫学研究で、低用量のアルコール摂取と虚血性脳卒中の発生率や重篤度の低下との相関が示されている。これには、アポトーシスや炎症の減少が関与していると示唆されているが、*in vivo* でこの効果を仲介している機序はほとんど分かっていない。脳損傷の結果として、細胞内塩素イオン（Cl^-）濃度の上昇と脱分極性 $GABA_A$仲介情報伝達の誘導が見られ、これらは Cl^-共輸送体 NKCC1 と KCC2 の異常な発現レベルによって生じる。ニューロトロフィン受容体 $p75^{NTR}$の活性化で KCC2 の発現低下が生じ、また、$p75^{NTR}$を介した下流アポトーシス促進性情報が、$GABA_A$脱分極と神経細胞アポトーシスを結びつけていると考えられる。本研究は、虚血性脳卒中モデルマウスで、低用量エタノールの作用について検討した。

方法：C57BL6 マウスを使用し、光感受性色素ローズベンガルを体性感覚皮質へ注入し、血栓性大脳皮質梗塞モデルを作成した（Photothrombosis）。脳卒中誘発後、3、24 時間、5-7 日、14 日で大脳皮質切片を調製し、ホールセルパッチクランプ法で神経活動を解析した。また、体性感覚皮質の活性を *in vivo* 細胞外記録で測定した。Cl^-恒常性は光学的電気生理学法を用いて Cl^-排出を測定して評価した。組織タンパク質は免疫組織化学法で解析した。エタノールは、3%を含有した飲料水を虚血性障害後 5 日間投与した。

結果：虚血性障害後のマウス脳で生じた GABA 作動性情報（過分極→脱分極）や Cl^-恒常性（細胞内濃度の上昇）、Cl^-共輸送体発現（細胞膜 KCC2 発現の低下）の変化は、飲料水へ添加した 3%エタノールの投与で抑制された。エタノールによる KCC2 の発現増加は、神経細胞生存に好影響を与え、大脳皮質梗塞周辺部分を保護し、アポトーシス促進性タンパク質 $p75^{NTR}$の虚血後の大規模な発現増加を阻止した。皮質内多部位 *in vivo* 細胞外記録の結果は、エタノール処置で皮質活性の虚血誘導性の低下が改善された。

結論：本研究の結果は、低用量エタノールは、KCC2 の発現増加や GABA 作動性情報伝達の変化、$p75^{NTR}$の発現抑制を介して、虚血後の神経細胞生存に対して好影響を与えることを示している。低用量のエタノールによって惹起される経路は、治療的に関連した新たな標的であると考えられる。