研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-133	B-210	17-234	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Adolescent binge ethanol exposure alters specific forebrain cholinergic cell populations and leads to selective functional deficits in the prefrontal cortex.
青年期の過剰なエタノール曝露は特定の前脳コリン作動性神経集団を変化させ前頭前皮質の選択的な機能欠損をもたらす

執筆者

Fernandez GM, Savage LM.

掲載誌

Neuroscience. 2017; 361:129-143. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.08.013.

キーワード	PMID:
エタノール、青年期、過剰エタノール曝露、コリン作動性神経、認知機能	28807788

要　旨

目的：青年期は薬物乱用に対して脆弱で、この時期のエタノール（EtOH）曝露は認知機能の障害などの持続する有害な効果をもたらす。青年期の過剰な EtOH 曝露で、前脳コリン作動性神経細胞の著しい減少が生じるが、行動に関連したアセチルコリン（ACh）遊離に対する EtOH の機能的効果は不明である。本研究は、青年期での間欠的 EtOH 曝露モデル（AIE）を用いて、この点について検討した。

方法：雄性 Sprague-Dawley ラットを用い、AIE 処置は、青年期（出生後 25-55 日）に胃内チューブで EtOH（20%$^{v}/_{v}$、5 g/kg）を 2 日間サイクルで投与して行った。海馬と前頭前皮質（PFC）の ACh 遊離は、カテーテルの留置術後（3 週間）、*in vivo* 微小透析法で測定した。ラットの行動解析は、十字迷路による自発的交替行動（spontaneous alteration）、新奇物体認識試験、バーンズ迷路試験、オペラントセットシフティング試験（OSST）［学習能力評価法の 1 つ］で行った。OSST の 1 週間後、脳組織を調製し、コリンアセチルトランスフェラーゼ（ChAT）とネスチン（Net）を免疫染色して神経細胞を不偏立体的に解析した。

結果：自発的交替行動試験で、海馬と PFC の ACh 遊離は基礎遊離量より上昇し、海馬では AIE ラットと対照ラットで違いは認められなかった。しかし、AIE ラットの行動試験による PFC での ACh 遊離量は、対照ラットと比べて低下していた。AIE ラットと対照ラットで、空間探索、空間学習、空間逆転学習、新奇物体認識試験での違いはなかった。対照的に、AIE ラットの OSST での attentional set shift 試験［注意対象の変更に対応する能力試験］で障害がみられ、このことは、EtOH 処置によって認知的柔軟性の欠損が生じていることを示している。前脳基底核のコリン作動性神経細胞の AIE 処置による損失で、内側中隔/対角帯核では ChAT 陽性/Net 陰性－コリン作動性神経細胞が 30%減少したが、一方、マイネルト基底核（NbM）では ChAT 陽性/Net 陽性－コリン作動性神経細胞の 50%の減少がみられた。Net は中間フィラメントタンパク質で、細胞構造の安定化と再構築に関与し、ChAT 陽性/Net 陽性神経細胞はコリン作動性神経細胞に対して神経保護的に機能していることが示唆されている。

結論：本研究の結果は、青年期早期での過剰な EtOH 曝露は、NbM の ChAT 陽性/Net 陽性神経細胞の損失による前頭葉皮質のコリン作動性神経の持続的な機能的欠損をもたらし、そのことが、成体期での認知的柔軟性の障害に関連していることを示している。