

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	17-243	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Increase of KCC2 in hippocampal synaptic plasticity disturbances after perinatal ethanol exposure. 出産前後でのエタノール曝露後の海馬シナプス可塑性障害における KCC2 発現の増加			
執筆者			
Silvestre de Ferron B, Vilpoux C, Kervern M, Robert A, Antol J, Naassila M, Pierrefiche O.			
掲載誌			
Addict Biol. 2017; 22(6):1870-1882. doi: 10.1111/adb.12465.			
キーワード			PMID:
エタノール、クロライド共輸送体、KCC2、海馬、LTD、LTP、出産前後期			27778437
要旨			
<p>目的: 出産前後での低用量から中等度のエタノール曝露 (PEE) は、胎児性アルコールスペクトラム障害の症状である永続的な認知障害という悲惨な結果を中枢神経系にもたらす。学習と記憶は、シナプス可塑性の 2 つの形式である長期増強 (LTP) と長期抑制 (LTD) によって海馬で仲介されている。PEE は LTP を減少し、LTD を異常に促進するが、現時点でその機序は分かっていない。エタノール曝露による LTD の亢進に GABA_A 受容体を介する抑制の関与が推測されており、さらに、GABA による抑制にはクロライド共輸送体の NKCC1 と KCC2 が重要であることが示されている。しかし、その詳細は不明で、本研究はこれらの点について検討した。</p> <p>方法: 雌性 Sprague-Dawley 系ラットを用い、妊娠前-妊娠中-授乳期の 4 週間、エタノール (10%v/v) を摂取させ (PEE)、出生後 45-55 日の出生仔を実験に使用した。出生仔から脳切片を調製し、海馬 CA1 領域錐体細胞層の機能は、電気生理的に解析した。組織の GABA_A 受容体は [H³]-ムシモール、[H³]-フルニトラゼパム、[S³⁵]-TBS を使用してオートラジオグラフィーで定量し、KCC2 と NKCC1 は免疫蛍光法で解析した。タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。</p> <p>結果: 出生仔 CA1 領域の LTD は、対照と比べて、PEE で促進された。この促進は GABA_A 受容体拮抗薬ビククリンの処置で、ビククリンに対する感受性や GABA およびベンゾジアゼピン結合部位に影響することなしに抑制された。このことは、PEE 後の LTD の GABA_A 抑制は GABA やベンゾジアゼピンの結合に対する作用によるものではないことを示唆している。PEE で、CA1 細胞膜での KCC2 タンパク質発現が増加したが、NKCC1 発現での変化はなかった。NKCC1 と KCC2 の遮断薬ブメタニド (10-100 μM) や KCC2 特異的拮抗薬 VU0240551 (10 μM) は、PEE で増加した LTD を抑制し、ブメタニドは PEE 後の LTP の減少も抑制した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、中等度の PEE 後、海馬の二方向性のシナプス可塑性を調節している GABA 作動性神経伝達の障害に関連した KCC2 共輸送体の発現増加を初めて示した。胎児性アルコールスペクトラム障害で GABA_A 抑制を標的とした治療、特に、LTP と LTD の両方の障害を補正するブメタニドによる治療は有力であると考えられる。</p>			