

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-180	B-210	20-225	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Inhibitors of cellular stress overcome acute effects of ethanol on hippocampal plasticity and learning. 細胞ストレスの阻害剤は海馬可塑性と学習に対する急性アルコールの効果を阻止する			
執筆者			
Izumi Y, Zorumski CF.			
掲載誌			
Neurobiol Dis. 2020; 141:104875. doi: 10.1016/j.nbd.2020.104875.			
キーワード			PMID:
急性アルコール中毒、学習障害、海馬、記憶ブラックアウト、LTP、NMDA 受容体、メタ可塑性 (metaplasticity)、細胞ストレス、ISRIB、GW3965			32334031
要旨			
<p>目的: エタノールによる中毒は、学習能力や新たな情報を思い出す能力の障害 (memory blackout [一時的な記憶喪失]) などの、認知機能の著しい変化を生じる。これらの障害は、記憶形成に関与するシナプス可塑性での変化を反映している。我々は、海馬 LTP に対するエタノールの抑制作用には、エタノールからアセトアルデヒドへの局所的な代謝と、時期を逸した NMDA 受容体の活性化から由来するメタ可塑性 (metaplasticity) [シナプスの活動履歴によるシナプス可塑性の変化] が関与していることを報告した。アセトアルデヒドと NMDA 受容体の活性化は神経のストレス因子として影響を与える。これらのことから、本研究では、急性アルコールが仲介する LTP の抑制には、神経 ER ストレス応答が関与している可能性を検討した。</p> <p>方法: 雄性 Sprague-Dawley 系を使用した。ラットへエタノールは 2 g/kg を腹腔内投与し、行動は抑制的回避学習試験で解析した。ISRIB (2.5 mg/kg) [ER ストレス阻害物質] と GW3965 (20 mg/kg) [肝臓 X 受容体刺激薬] は、エタノール投与の 2 時間前に腹腔内投与した。In vitro の実験は、脳切片を調製し、海馬 CA1 領域の活動を電気生理学法で解析した。</p> <p>結果: 海馬 CA1 領域での LTP に対するエタノール (60 mM) の抑制効果は、細胞ストレス応答を阻害する薬剤である ISRIB (1 μM) と GW3965 (1 μM) で阻止された。また、ISRIB は LTP と同じシナプスの LTD に対するエタノールの抑制効果も遮断した。エタノール (20 mM) とアセトアルデヒド (60 μM) の組合せ処置で、LTP の誘導が抑制されたが、ISRIB あるいは GW3965 はこの抑制を阻止した。低濃度の NMDA は、NMDAR を介するメタ可塑性を阻害することが知られている。NMDA (1 μM) は LTP を抑制し、この抑制を ISRIB と GW3965 は遮断した。これらの LTP の抑制を変化させる薬剤は、ラットの抑制的回避学習試験での急性エタノール (2 g/kg) 有害作用 (学習の障害) も阻止した。GW は、ISRIB とは異なり、NMDA 受容体を介するシナプス応答に対するエタノールの効果を抑えた。</p> <p>結論: 本研究の結果は、海馬機能に対する急性エタノールの有害効果には細胞ストレス応答の活性化が関与していることを示し、急性アルコールによる記憶障害 (memory blackout) と治療や阻止の有力な治療方法の可能性を示唆している。</p>			