

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-180	B-210	21-208	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Oxysterols modulate the acute effects of ethanol on hippocampal N-methyl-D-aspartate receptors, long-term potentiation, and learning. オキシステロール類似薬は海馬 N-メチル-D-アスパルギン酸(NMDA)受容体、長期増強、学習に対するエタノールの急性効果を制御する			
執筆者			
Izumi Y, Mennerick SJ, Doherty JJ, Zorumski CF.			
掲載誌			
J Pharmacol Exp Ther. 2021; 377(1):181-188. doi: 10.1124/jpet.120.000376.			
キーワード			PMID:
アルコール、記憶、LXR、オキシステロール、24S-ヒドロキシコレステロール			33441369
要旨			
<p>目的: エタノールは記憶を急激に変化させ、記憶形成に関与する長期のシナプス可塑性を阻害する。エタノールは NMDA 受容体(NMDAR)の非競合的阻害物質で、シナプス可塑性に影響するが、シナプス可塑性を遮断する濃度では NMDAR の部分拮抗薬としてしか作用しない。NMDAR 依存性 LTP の阻害には複雑な情報伝達に関与している。シナプス可塑性と記憶に対するエタノールの急性効果を、肝臓 X 受容体(LXR)作動薬が阻止することが報告されている。コレステロールの側鎖酸化誘導体(オキシステロール)の中で LXR 作動薬として働くものがあり、その一つに 24S-ヒドロキシコレステロール(24S-HC)がある。24S-HC は内因性神経調節因子であり、LXR に対する効果に加えて NMDAR の陽性アロステリック修飾物質(PAM)として作用する。このことから、本研究は、ラット海馬切片(<i>in vitro</i>)におけるエタノール仲介性 NMDAR 阻害や LTP と LTD の遮断および <i>in vivo</i> での一試行学習の障害に対するオキシステロールの効果について検討した。</p> <p>方法: 雄性 Sprague-Dawley 系ラットを用い、ラットから海馬切片を調製し、CA1 領域の神経活動を電気生理学的に細胞外記録で測定した。<i>In vivo</i> での記憶形成の評価は、一試行抑制性回避学習(電気ショック-ステップスルー型)[海馬 CA1 の LTP と関連していることが報告されている]で行った: マウスへ SGE-301(合成オキシステロール類似薬)を 3 mg/kg 腹腔内投与し、2 時間後にエタノール(2 g/kg、腹腔内)を投与して行動変化を解析した。</p> <p>結果: 24S-HC(1 μM)と SGE-301(1 μM)は <i>in vitro</i> で海馬 CA1 領域の NMDAR 仲介性のシナプス応答に対するエタノール(60 mM)の阻害効果を抑制したが、LTD に対するエタノールの急性効果には影響しなかった。また、SGE-301 はエタノールによる LTP の急性抑制を阻害した。さらに、24S-HC と SGE-301 は <i>in vitro</i> での LTP に対するエタノールの持続的な効果を阻害し、SGE-301 は <i>in vivo</i> で一試行抑制性回避学習におけるエタノールによる障害を改善した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、LTP と LTD に対するエタノールの効果は、NMDAR の拮抗以外の複雑な機序によることを示し、NMDAR PAM であるオキシステロールはエタノールによる認知機能の変化を阻止あるいは回復するための新たな試みになると考えられる。</p>			