

研究・調査報告書

| 分類番号  |       | 報告書番号  | 担当             |
|---|-------|--------|----------------|
| B-141   | B-210 | 21-220 | 元高崎健康福祉大学 八田慎一 |
| <b>題名(原題/訳)</b>   |       |        |                |
| Ethanol neurotoxicity is mediated by changes in expression, surface localization and functional properties of glutamate AMPA receptors.<br>エタノールの神経毒性は AMPA 型グルタミン酸受容体の発現、細胞表面局在、機能的性質の変化によって仲介されている  |       |        |                |
| <b>執筆者</b>  |       |        |                |
| Gerace E, Ilari A, Caffino L, Buonvicino D, Lana D, Ugolini F, Resta F, Nosi D, Grazia Giovannini M, Ciccocioppo R, Fumagalli F, Pellegrini-Giampietro DE, Masi A, Mannaioni G.   |       |        |                |
| <b>掲載誌</b>  |       |        |                |
| J Neurochem. 2021; 157(6):2106-2118. doi: 10.1111/jnc.15223.  |       |        |                |
| <b>キーワード</b>  |       |        | <b>PMID:</b>   |
| アルコール離脱、AMPA 受容体、GluA2、海馬、CA1 障害  |       |        | 33107046       |
| <b>要旨</b>   |       |        |                |
| <p><b>目的:</b> エタノール (EtOH) 乱用は脳の構造や機能での変化を生じるが、その機序は不明な点が多い。AMPA チャネルのサブユニット構成の変化 (GluA2 サブユニットの相対的減少と Ca<sup>2+</sup>透過性チャネルの増加) は、物質使用障害などの状況で生理的状态から病理的状态への移行に関連している。我々は、培養器官型海馬切片で EtOH 離脱はグルタミン酸恒常性の変化を介した CA1 錐体細胞死と GluA1 サブユニット発現の増加を生じていることを示し、Ca<sup>2+</sup>透過性チャネルの形成が EtOH 離脱で生じる有害作用に関与していることを示唆した。本研究は、Ca<sup>2+</sup>透過性 AMPA 受容体 (CpAMPA) の形成が EtOH 離脱での有害作用に関与するかどうか、ラット海馬切片シナプス細胞膜での AMPA サブユニット構成成分と局在を解析して検討した。</p> <p><b>方法:</b> Wistar 系ラット (7-9 日齢) を使用し、器官型海馬切片を調製した。培養海馬切片へは EtOH 150 mM を 7 日間処置し、その後、24 時間の EtOH 除去 [EtOH 離脱] をして、解析を行った。神経細胞障害はヨウ化プロピジウム蛍光薬を使用して評価した。海馬組織は免疫蛍光組織化学法で評価し、CA1 錐体細胞のチャネル機能はホールセルパッチクランプ法で解析した。AMPA 誘導性 Ca 応答は、Fluo 4 を使用して測定した。膜表面でのタンパク質発現は、トリトン X-100 を使用した分画試料を用いて、足場タンパク質 (SAP97、GRIP、N-カドヘリン) を指標に解析した。タンパク質はウェスタンブロット法で、mRNA は RT-PCR 法で測定した。</p> <p><b>結果:</b> EtOH 離脱は AMPA サブユニット構成成分を変化させ、CpAMPA 形成への移行が示唆された。これらの結果は、GluA2 受容体サブユニットの抑制因子である転写抑制因子 REST 遺伝子の発現増加と一致していた。また、機能レベルでは、EtOH 離脱切片で AMPA 誘導性電流が増強され、AMPA 誘導性 Ca<sup>2+</sup>流入は減少した。CpAMPA の選択的遮断薬 1-ナフチルアセチルスペルミン (NASPM) と非選択的 AMPA 拮抗薬 NBQX は EtOH 離脱障害を軽減した。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、EtOH 離脱は AMPA サブユニット構成成分を変化させ、GluA2 欠損 CpAMPA の形成を生じることと、Ca<sup>2+</sup>透過性 AMPA チャネルは EtOH 離脱で生じる神経毒性を Ca 非依存的様式で仲介していることを示している。Ca<sup>2+</sup>透過性 AMPA チャネルの阻害薬は治療薬物として有望であると考えられる。</p> |       |        |                |