

研究・調査報告書

| 分類番号 | | 報告書番号 | 担当 |
|--|-------|--------|----------------|
| B-142 | B-210 | 22-210 | 元高崎健康福祉大学 八田慎一 |
| 題名(原題/訳) | | | |
| Maternal separation alters ethanol drinking and reversal learning processes in adolescent rats: the impact of sex and glycine transporter type 1 (GlyT1) inhibitor. 母子分離は思春期ラットでのエタノール摂取と逆転学習過程を変化させる: 性差とグリシン輸送体 1 阻害薬の影響 | | | |
| 執筆者 | | | |
| Filarowska-Jurko J, Komsta L, Smaga I, Surowka P, Marszalek-Grabska M, Grochecki P, Nizio D, Filip M, Kotlinska JH. | | | |
| 掲載誌 | | | |
| Int J Mol Sci. 2022; 23(10):5350. doi: 10.3390/ijms23105350. | | | |
| キーワード | | | PMID: |
| エタノール、母子分離、性差、NMDA 受容体サブユニット、GlyT1 阻害薬 | | | 35628160 |
| 要旨 | | | |
| <p>目的: 逆境的小児期体験は、物質乱用などの精神のおよび身体的健康問題が発生する危険性の増大に関連しているが、しかし、その関連性の機序は十分に理解されていない。母子分離 (MS、maternal separation) は早期ネグレクトの動物モデルとして使用される。本研究は、MS を受けた思春期ラットで、アルコール消費の脆弱性と逆転学習障害における NMDA 受容体 (NMDAR) /グリシン (Gly) 部位の関与とその効果の性依存性について検討した。</p> <p>方法: 雄性 (MR) および雌性 (FR) Wistar 系ラットを使用し、生後 (PND) 1-21 日で MS (180 分間/日) を 8 日間行った。ラットへのエタノール (6%) 投与は、MS 処置 8 日後、2 ボトル自由選択法 (1-14 日間) - 断酒 (7 日間) - 2 ボトル自由選択法 (5 日間) - 断酒 (14 日間) - 2 ボトル自由選択法 (4 日間) の手順で行った。ラットのエタノール摂取は、それぞれの 2 ボトル自由選択法エタノール投与時に評価した。エタノール処置後、ラットから脳を採取し、前頭前皮質 (PFC) と腹側線条体 (vSTR) を調製して解析を行った。逆転学習はバーンズ迷路試験で評価した。NMDAR サブユニット (GluN1 [Gly 結合サブユニット]、GluN2A、GluN2B) の発現は ELISA 法で測定した。Gly 輸送体 1 (GlyT1) 阻害薬 Org 24598 は各評価実施の 30 分前に腹腔内投与した。</p> <p>結果: MS 処置で、FR は MR より多くのアルコールを消費した。また、MS は FR の PFC と vSTR で、GluN1 と GluN2B の発現を増加した。このことから、FR のアルコール消費増加には PFC と vSTR での GluN1 の発現増加が関連していると考えられた。GlyT1 の阻害による NMDA 受容体機能の増強が報告されている。Org 24598 は、両性のラットで MS によるエタノール摂取増加を抑制し、この効果は FR でより顕著であった。MS は両性のラットで逆転学習の障害を生じた。Org 24598 投与は MS での逆転学習障害を改善したが、この効果は NMDAR/Gly 部位阻害薬 L-701,324 の投与で阻止された。</p> <p>結論: 本研究は、思春期ラットで、MS による神経可塑性での NMDAR/Gly 部位に関連した分子変化について初めて示した。本研究の結果は、MS は、思春期ラットでアルコール摂取に対する脆弱性を、性差を伴って亢進することと、また、両性で逆転学習の障害を生じることを示している。FR のエタノール摂取脆弱性の上昇には、Gly 情報伝達の機能低下によると考えられる適応的な GluN1 の発現増加が関連していた。このように、NMDAR/Gly 部位は、早期 MS を受けた女性の青春期中でのアルコール乱用の治療標的になると考えられる。</p> | | | |