

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	22-215	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>		
Single-dose ethanol intoxication causes acute and lasting neuronal changes in the brain. 単回投与のエタノールによる中毒は脳で神経細胞の急性で持続する変化を生じる		
<b>執筆者</b>		
Knabbe J, Protzmann J, Schneider N, Berger M, Dannehl D, Wei S, Strahle C, Tegtmeier M, Jaiswal A, Zheng H, Krüger M, Rohr K, Spanagel R, Bilbao A, Engelhardt M, Scholz H, Cambridge SB.		
<b>掲載誌</b>		
Proc Natl Acad Sci USA. 2022; 119(25):e2122477119. doi: 10.1073/pnas.2122477119.		
<b>キーワード</b>		<b>PMID:</b>
急性エタノール、依存、可塑性、2光子励起顕微鏡、ショウジョウバエ		35700362
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b> 若年でのアルコール中毒は嗜癖性行動進展の危険因子となる。海馬は青年期でのアルコール毒性効果に特に感受性が高く、エタノール(EtOH)の急性効果で海馬を介した行動も変化する。海馬に対する慢性 EtOH 曝露の効果については多くの研究がある。しかし、若年での最初の中毒のような重要な危険因子と神経系の急性変化との関連はほとんど分かっていない。本研究は、急性 EtOH 中毒に関連する神経分子を明らかにするために、安定同位元素で標識したマウスと定量的質量分析を使用して、2,000 以上の海馬タンパク質をプロテオーム解析して検索した。</p> <p><b>方法:</b> 雌性 C57BL/6N マウスを使用して、<sup>13</sup>C<sub>6</sub>-リジンを加えた飼料で 2 世代飼育して安定同位元素標識(SILAC)マウスを作成した。マウスから海馬切片を調製して、<i>ex vivo</i> EtOH 処置(50 mM、4 時間)でその急性効果を解析した。また、<i>in vivo</i> 急性 EtOH 効果は、EtOH 3.5 g/kg をマウス腹腔内投与して評価した。<sup>13</sup>C<sub>6</sub>-標識化タンパク質は LC タンデム質量分析(LC-MS/MS)法で測定し、バイオインフォマティク解析で評価した。組織タンパク質は免疫蛍光法で測定した。<i>In vivo</i> でのシナプス、ミトコンドリア、有芯小胞(DCV)[ホルモンや神経ペプチドを内包]の挙動は、縦方向経時的 2 光子励起顕微鏡(L2PM)を使用して解析した。マウスの行動は Go/NoGo 試験で評価した。一部の実験には、ショウジョウバエを使用した。</p> <p><b>結果:</b> SILAC マウス海馬切片の急性 EtOH 曝露で、72 のタンパク質のシナプス発現量が増加し、それらは、MAP6 やアンキリン-G などのミトコンドリアタンパク質、神経細胞形態で重要なタンパク質であった。非処置マウスへの EtOH 急性投与 4、24 時間後の <i>in vivo</i> L2PM で、軸索でのシナプス動的挙動とミトコンドリア移動の増加が示され、免疫蛍光分析は神経細胞の軸索起始部の短縮を示した。さらに、EtOH 急性投与で、マウスの行動抑制が観察され、これは投与後 48 時間まで持続した。RNA 干渉で軸索ドパミン神経細胞のミトコンドリア移動抑制処置をしたショウジョウバエで、条件刺激によるアルコール嗜好性が消失した。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、報酬記憶にミトコンドリア移動が関与することと、習慣的行動に関連する細胞機序を同定する上で高解像度プロテオミクスの有用性を明らかにした。急性 EtOH によるシナプスでのミトコンドリア移動と動的挙動の亢進は、アルコール報酬学習での細胞機序に関与し、これらが、マウスの EtOH 単回投与によるアルコール消費の増加や、後のアルコール欲求再燃に関連すると示唆される。さらに、これらの機序によって、ヒトの若年での最初の急性中毒が、後の大量アルコール摂取やアルコール嗜癖性の発生の危険因子になるものと考えられる。</p>		