

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	22-244	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Alcohol exposure induces depressive and anxiety-like behaviors via activating ferroptosis in mice. マウスでアルコール曝露はフェロトーシスの活性化を介して、うつ様および不安様行動を引き起こす			
執筆者			
Xu C, Xiong Q, Tian X, Liu W, Sun B, Ru Q, Shu X.			
掲載誌			
Int J Mol Sci. 2022; 23(22):13828. doi: 10.3390/ijms232213828.			
キーワード			PMID:
アルコール使用障害 AUD、フェロトーシス、シナプス可塑性、抑うつ、不安			36430312
要旨			
<p>目的: アルコール使用障害(AUD)は大きな公衆衛生問題であり、往々にして不安や抑うつなどの精神障害を併存する。鉄は酸素輸送や組織呼吸、造血機能など、電子移動能力を基にした生化学過程に関与している。フェロトーシス(FEPT、ferroptosis)は鉄イオンに依存した脂質過酸化物の蓄積により引き起こされるプログラム細胞死で、神経変性疾患など、様々な疾患の病理過程に関与している。アルコール消費でFEPTが誘導されることが示されているが、しかし、FEPTのAUDや精神疾患の誘導での役割は不明である。本研究は、アルコールによる不安様行動やうつ様行動に対するFEPTの関与について検討した。</p> <p>方法: C57BL/6 マウスを使用し、間欠的自由摂取アルコール曝露(IAE)は2ボトル選択法(20%エタノール、3日隔日/週)で8週間行い、その後、行動変化を評価した。不安様行動はゼロ迷路試験、新奇環境摂食抑制試験(Novelty-Suppressed Feeding Test)、オープンフィールド試験で評価し、うつ様行動は尾懸垂試験、ショ糖嗜好性試験で評価した。行動試験後、マウスから脳を採取し、海馬(Hip)と前頭前皮質(PFC)について、ニッスル染色、鉄染色、免疫組織化学法で解析した。In vitroの実験には、生後0日のマウスから単離・培養したPFC神経細胞(pcPFC)ならびにN2A細胞を用いた。細胞生存率はMTT試験で評価した。タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。</p> <p>結果: IAEとその急性離脱期で、マウスは顕著なうつ様行動と不安様行動を示した。また、IAEはHipとPFCで神経障害(神経細胞の萎縮と細胞数の減少)を生じ、シナプス関連タンパク質(受容体:NMDA受容体2A(NR2A)、NR2B、AMPA受容体サブユニット1(GluA1)、2(GluA2)、[シナプス後タンパク質:PSD95、シナプス前タンパク質:シナプシン-1、シナプトタグミン-1])レベルは減少した。IAEマウスHipでは、鉄陽性細胞数が増加し、FEPT関連タンパク質のトランスフェリン受容体と4-ヒドロキシノネナール[脂質過酸化マーカー]の発現が増加し、一方、グルタチオンペルオキシダーゼ4(GPX4)発現は低下した。N2A細胞とpcPFCで、FEPT阻害剤のフェロスタチン-1処置は、アルコールによる神経細胞障害やNR2B、GluA1、GPX4の発現低下を阻止した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、マウスで、アルコール曝露と急性離脱はうつ様行動と不安様行動を引き起こし、この効果はFEPTの活性化を介して生じていることを示している。アルコール曝露による鉄恒常性の変化はシナプスタンパク質の発現調節に関与し、そのことが海馬と前頭前皮質のシナプス可塑性に影響を与え、気分調節の不調、過剰な表現行動や不安様行動などをもたらすと示唆される。FEPTの抑制はAUDの治療で有望な戦略になると考えられる。</p>			