

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	22-249	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>			
Chronic intermittent ethanol exposure alters behavioral flexibility in aged rats compared to adult rats and modifies protein and protein pathways related to Alzheimer's disease. 慢性間欠的エタノール曝露は成体ラットと比べて老年ラットの行動柔軟性を変化させアルツハイマー病に関連したタンパク質とタンパク質経路に影響を与える			
<b>執筆者</b>			
Ho AM, Peyton MP, Scaletty SJ, Trapp S, Schreiber A, Madden BJ, Choi DS, Matthews DB.			
<b>掲載誌</b>			
ACS Omega. 2022; 7(50):46260-46276. doi: 10.1021/acsomega.2c04528.			
<b>キーワード</b>			PMID:
慢性間欠的エタノール曝露、行動柔軟性、認知機能、アルツハイマー病			36570296
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b>慢性間欠的エタノール曝露(CIEE)は認知機能低下と認知症の発生危険性を上昇させる。老年者の有害な飲酒は、そのような脆弱性をさらに増加させる。CIEE で影響を受ける認知機能として行動柔軟性(変化する状況に応じて行動を変える能力)があり、青年期の CIEE で若年成体ラットと老年ラットの行動柔軟性の障害が生じることが報告されている。近年、慢性エタノール(EtOH)消費がアルツハイマー病(AD)などの認知症発症の予測因子となることが示されている。CIEE と AD の両方が行動柔軟性を障害することから、本研究はアルコールによる認知機能障害の基礎をなす分子経路を検討する目的で、老年ラット CIEE モデルで AD 関連認知機能低下やタンパク質経路変化について解析を行った。</p> <p><b>方法:</b>8 週齢(若年成体)および 70 週齢(老年)の Sprague-Dawley 系ラットを使用し、CIEE は 5 g/kg EtOH を隔日に 20 日間、強制経口投与した。行動試験はモリス水迷路試験で行い、①空間記憶訓練、②海馬依存性空間記憶試験(プラットホーム除去状態)、③逆転学習試験[行動柔軟性](プラットホームの位置変更状態)で評価した。行動試験後、ラットから海馬を採取・調製し、タンパク質の抽出後、プロテオーム解析とリン酸化プロテオーム解析を行った。タンパク質相互作用は GO 機能解析と KEGG 経路解析で評価した。リン酸化の変化に関連したキナーゼ経路は the kinase activity profiling analysis (KAPA)で解析した。</p> <p><b>結果:</b>モリス水迷路試験で評価した空間記憶は、両週齢のラットで対照と比べて EtOH 曝露で変化なかったが、老年ラットの行動柔軟性(逆転学習)は EtOH 曝露で障害された。一方、若年成体ラットではこの変化は認められなかった。EtOH 処置による海馬プロテオミクスとリン酸化プロテオミクスでの変化を検討した結果、老年ラットで EtOH 処置に関連していくつかのタンパク質の変化が見られた:Prkcd タンパク質レベルやリン酸化部位、キナーゼ活性の増加、および Camk2a タンパク質レベルの減少。CIEE で生じた変化のバイオインフォマティクス解析は、神経伝達物質調節、シナプス可塑性、神経細胞アポトーシス、インスリン受容体情報伝達に関与する経路との関連を示した。</p> <p><b>結論:</b>本研究では、老年ラットのアルコールによる認知機能低下と、それに関連したいくつかのタンパク質とその関連経路を同定した。本研究の結果は、CIEE は、若年成体ラットではなく、老年ラットで選択的に行動柔軟性の障害を生じることが示し、アルコール使用障害の晩年では認知機能障害の危険性が増加することを示唆している。</p>			