

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	24-205	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Adolescent intermittent ethanol exposure decreases perineuronal nets in the hippocampus in a sex dependent manner: Modulation through pharmacological inhibition of RPTP β/ζ . 青年期の間欠的エタノール曝露は性依存性様式で海馬のペリニューロナルネットを減少する: RPTP β/ζ の薬理的阻害による制御			
執筆者			
Galán-Llario M, Gramage E, García-Guerra A, Torregrosa AB, Gasparyan A, Navarro D, Navarrete F, García-Gutiérrez MS, Manzanares J, Herradón G.			
掲載誌			
Neuropharmacology. 2024; 247:109850. doi: 10.1016/j.neuropharm.2024.109850.			
キーワード			PMID:
アルコール使用障害 AUD、青年期、海馬、ペリニューロナルネット、RPTP β/ζ			38295947
要旨			
<p>目的: 青年期は脳が成熟する重要な時期で、脳はアルコールの効果に対する脆弱性を増加する可塑的機序の影響を受ける。エタノール(EtOH)による海馬神経発生の混乱は成人期での認知機能の低下に関連する。青年期の EtOH 消費で大きな影響を受けるペリニューロナルネット(PNN) [細胞体や樹状突起近位部を取り囲むメッシュ状の細胞外マトリックス構造]の成熟は、海馬の神経発生と可塑性で重要な役割を果たしている。受容体型プロテインチロシンホスファターゼ(RPTP)β/ζは、細胞表面で PNN の重要なアンカーポイントとして機能している。我々は、青年期での EtOH 間欠的接近曝露(IAE)モデルを使用して、RPTPβ/ζの阻害薬 MY10 が青年期雄性マウス(MM)の慢性 EtOH 消費を減少し、IAE による海馬神経発生の損失を防ぐことを示した。この MY10 の効果は雌性マウス(FM)では観察されなかった。本研究は、これらの MY10 の効果が PNN での EtOH の効果に対する MY10 の性依存性制御作用と関連するかどうか検討を加えた。</p> <p>方法: 雄性および雌性 C57BL/6J マウスを使用し、IAE は 20%間欠的(隔日)2 ボトル選択法で 3 週間行った。MY10 は EtOH 曝露 1 時間前に経口投与した。処置後、マウス脳を採取して脳切片を調製した。海馬組織の PNN は WFA (<i>Wisteria floribunda</i> 凝集素)で、神経細胞はパルプアルブミン陽性(PV+)細胞を免疫組織化学法で評価した。遺伝子発現は RT-PCR 法で測定した。</p> <p>結果: IAE は FM 海馬歯状回(DG)と CA1 領域の PV+細胞数を増加し、MM 海馬のいくつかの領域(DG, CA1, CA2, CA3)で PNN 強度を低下させた。MY10-IAE 処置で、MM の CA1 と DG での PNN の減少が阻止された。FM DG では MY10-IAE で PV+細胞数が増加し、PV+細胞は IAE と MY10 により高い感受性を有することが示唆された。IAE で CA2 の PNN 強度は両性で低下したが、この EtOH 効果に MY10 は影響しなかった。MY10 処置のみで FM CA3 で PNN の低下が観察された。一方、CA2 と CA3 で IAE あるいは MY10-IAE で PV+細胞数に変化はなかった。アグリカンと RPTPβ/ζ は PNN の形成と安定化に関与する。MY10 の単独投与で、MM ではアグリカン遺伝子(<i>Acan</i>)と RPTPβ/ζ 遺伝子(<i>Prptz1</i>)の発現が増加した。一方、FM では MY10 投与で <i>Acan</i> が低下し、<i>Prptz1</i> に対する効果は見られなかった。</p> <p>結論: 本研究は、EtOH 消費後、海馬の PNN 強度が減少することを初めて示した。また、MY10 での RPTPβ/ζ の薬理的阻害は RPTPβ/ζ の脱リン酸化活性の阻害とアグリカンや RPTPβ/ζ の遺伝子発現増加を介して PNN 強度の EtOH による変化を調節し、これは海馬神経発生を EtOH 神経毒性効果から保護することと相関していた。本研究の結果は、PNN の制御におけるアルコール曝露、神経細胞構造(PNN)、性関連差異と海馬の PV+細胞との間の複雑な相互作用を示唆している。</p>			