

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-142	B-210	24-232	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Alcohol consumption during adolescence alters the cognitive function in adult male mice by persistently increasing levels of DUSP6. 青年期でのアルコール消費は DUSP6 レベルの持続的な増加によって成体マウスの認知機能を変化させる			
執筆者			
Sun M, Zheng Q, Wang L, Wang R, Cui H, Zhang X, Xu C, Yin F, Yan H, Qiao X.			
掲載誌			
Mol Neurobiol. 2024; 61(6):3161-3178. doi: 10.1007/s12035-023-03794-x.			
キーワード			PMID:
青年期アルコール曝露、長期認知機能障害、DUSP6、樹状突起			37978157
要旨			
<p>目的: 青年期での過剰アルコール(Alc)摂取は成人での脳に長期の効果をもたらし、脳構造や行動を変化させて Alc 使用障害の危険性や成人での認知障害への脆弱性を上昇する。しかし、それらの基礎となる機序は良く分かっていない。細胞外シグナル調節キナーゼ(ERK)は、cAMP 応答配列結合タンパク質(CREB)や 脳由来神経栄養因子(BDNF)の発現調節を介してシナプス可塑性や脳障害病理に関与している。二重特異性ホスファターゼ 6(DUSP6) [細胞質に局在する ERK 不活性化因子]は、ERK1/2 を脱リン酸化する重要な効果因子であり、ERK 情報の基礎活性、強度、活性時間を調節している。本研究は、認知機能に関連している内側前頭前皮質(mPFC)における ERK 情報調節因子としての DUSP6 の役割と、その Alc 長期効果に対する影響を検討した。</p> <p>方法: C57BL/6J マウスを使用した。青年期間欠の Alc 曝露(AIAE)は、生後(P)28-55日のマウスに10%エタノール(暗期投与/日)を28日間投与した。AIAE後、28日の離脱を行い、P85(成体期)からAIAEの効果解析した。行動変化はP84で高架十字迷路試験(EPM) [不安様行動]、P92で新奇物体認識試験(NOR) [認知記憶]、P102で3チャンバー社交性試験(3CST) [社交性と社会認識記憶]を行って評価し、その後、脳を採取して解析を行った。mPFCのDUSP6の発現抑制はshRNA干渉で行った。脳組織は免疫蛍光組織化学法、Golgi染色、透過型電子顕微鏡法で評価した。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: AIAEは成体マウスの不安様行動や社交性に影響しないが、新奇物体認識と社会認識記憶での障害を生じた。Golgi染色はAIAEによる樹状突起棘密度の減少を示した。分子レベルの検討で、AIAEはmPFCでシナプス可塑性に関与するp-ERK、p-CREB、BDNF、PSD95、NR2Aのタンパク質レベルを減少したが、一方、DUSP6タンパク質レベルを増加した。mPFCのDUSP6発現抑制はp-ERKレベルとその下流分子発現(p-ERK、p-CREB、BDNF、PSD95、NR2A)を元に戻すことでAIAEで生じた樹状突起棘密度とシナプス後密度厚の低下を回復し、成体期の認知障害を修復した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、AIAEは成体期mPFCのDUSP6発現を増加することでp-ERK、p-CREB、BDNF、PSD95、NR2Aの発現を阻害し、一方、mPFCのDUSP6の阻害はp-ERK-p-CREB-BDNF-PSD95/NR2Aレベルを修復して興奮性シナプスの強度を促進し、神経細胞樹状突起を修復することでAIAEで成体期に生じた認知障害を回復することを示している。これらは、AlcによるDUSP6の変化が長期の認知障害に関連していることを示唆し、DUSP6を標的とする新たな治療介入の発達につながるものである。</p>			