

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：33708

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K05904

研究課題名（和文）エタノールによる脳由来神経栄養因子（BDNF）受容体TrkBの調節

研究課題名（英文）Regulation of Tropomyosin receptor kinase B (TrkB) by ethanol

研究代表者

松井 敦聡 (Matsui, Nobuaki)

岐阜医療科学大学・薬学部・准教授

研究者番号：60309698

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：マウスへのエタノール投与により、前頭前皮質及び海馬において脳由来神経栄養因子（BDNF）受容体であるTrkBと、その下流シグナル伝達経路であるGSK-3 β 、p70S6Kのリン酸化が増強された。また、エタノールは、マウスにおいてAMPA型グルタミン酸受容体サブユニットであるGluA1のリン酸化を増加し、即時的な抗うつ作用を示した。培養神経細胞においてはエタノールの神経栄養因子様作用は観察されなかったことから、エタノールは直接的ではない機序でTrkBを活性化していることが考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果により、エタノールが間接的に脳内で神経栄養因子受容体の作用を増強することが示された。これは、過度の飲酒はうつ病を悪化させるが適度な飲酒はうつ病の発症リスクを低下させるという報告や、過量でない飲酒がアルツハイマー病のリスクを低下させるという報告など酒類の健康増進効果の科学的エビデンスとなる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Ethanol increased phosphorylation of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) receptor TrkB and its downstream signaling pathways GSK-3 β and p70S6K in the prefrontal cortex and hippocampus of mice. Ethanol also increased phosphorylation of the AMPA receptor subunit GluA1 and showed rapid antidepressant-like effect in mice. Ethanol did not exert neurotrophic factor-like effects in cultured neurons, suggesting that ethanol activates TrkB by some indirect mechanism.

研究分野：薬理学

キーワード：エタノール TrkB GluA1 p70S6K GSK-3 抗うつ作用

1. 研究開始当初の背景

過度の飲酒はうつ病を悪化させるという一般の認識があるが、興味深いことに、適度な飲酒(5~15 g/日)は、うつ病の発症リスクを低下させるという報告がある(Gea A et al. BMC Medicine, 2013)。また、基礎研究的にも、マウス、ラットにおいて、エタノールの急性投与が即効性の抗うつ作用と抗不安作用を示し、その作用発現には神経の器質的な変化を伴うことが報告されている(Wolf SA et al. Nat Commun, 2016)。また、過量でない飲酒(5~10g/日)がアルツハイマー病のリスクを低下させるという報告もある。しかしながらエタノールの機序については不明な点が多い。脳由来神経栄養因子(BDNF)とその受容体 TrkB は、神経の成熟や生存維持、学習などの機能に関わり、最近では、うつ病において BDNF-TrkB 系が低下し、抗うつ薬で回復することが注目されている。このことから、エタノールが脳 BDNF-TrkB 系に影響して抗うつ作用を発揮している可能性があるが、検討されていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、エタノールの作用機序に関わる新たな分子としての TrkB の役割を示すことである。TrkB は神経栄養因子 BDNF の受容体であり、適量の飲酒がうつ病やアルツハイマー病のリスクを軽減するという酒類の健康増進効果に、科学的なエビデンスを与えることが期待される。

3. 研究の方法

(1)エタノールによる脳 TrkB および下流シグナル伝達経路への影響の検討

8週齢 C57BL/6 雄性マウスにエタノール 1.5, 2.0, 2.5, 3.0 g/kg を腹腔内投与し、30分後に前頭前皮質ならびに海馬を採取した。リン酸化タンパク質特異的抗体を用いた Western Blot 分析により、TrkB とその下流シグナル伝達経路(図1)であり、ケタミンの抗うつ作用にも関与することが知られている Akt、GSK-3 β 、p70S6K ならびに、神経機能発現に関与する AMPA 型グルタミン酸受容体 GluA1 サブユニットのリン酸化について検討した。

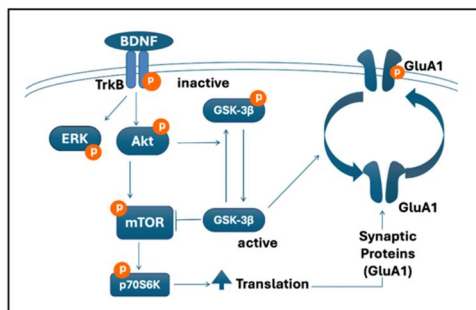


図1 TrkB関連細胞内リン酸化シグナル伝達経路

(2)エタノールによる TrkB 活性化を介した即時的抗うつ作用の検討

8週齢 C57BL/6 雄性マウスにエタノール 1.5, 2.5 g/kg を腹腔内投与し、50分後と24時間後に強制水泳試験を行い抗うつ作用を検討した。

(3)ラット胎児初代培養細胞におけるエタノールの神経栄養因子様作用の検討

胎生17日目の胎児大脳皮質から初代培養細胞を調製し、培養1日目に、エタノール 10, 100, 1000 mM を培地に加え、培養3日目、7日目において樹状突起マーカーである MAP-2 免疫染色を行い神経突起長を計測して神経突起進展作用を評価した。

4. 研究成果

(1)エタノールによる脳 TrkB および下流シグナル伝達経路への影響の検討

エタノール 2.0 から 3.0 g/kg 投与により前頭前皮質ならびに海馬で TrkB のリン酸化が増加する傾向が見られ、海馬の 2.5g/kg においては有意な増加が見られた。TrkB 下流シグナルにおいては、GSK-3 β 、p70S6K においてエタノール 2.0 から 3.0 g/kg 投与により有意かつ著しいリン酸化の増強が見られた。ケタミンの抗うつ作用発現に関与しているとされる GluA1 においても、前頭前皮質においては 2.0 から 3.0 g/kg、海馬においては 2.5 g/kg で有意な増加が見られた。(図2)

(2)エタノールによる TrkB 活性化を介した即時的抗うつ作用の検討

TrkB と下流シグナル伝達経路の活性化はケタミンの抗うつ作用に関与することが知られているため、TrkB シグナル伝達経路の活性化が見られたエタノール 2.5 g/kg と活性化が見られなかった 1.5 g/kg において強制水泳試験で抗うつ作用を検討した。投与 50分後にはエタノール 2.5 g/kg でのみ有意

な不動時間の減少が見られ、抗うつ作用があることが示された。しかしながらこの効果は 24 時間後には消失した(図 3)

(3)ラット胎児初代培養細胞におけるエタノールの神経栄養因子様作用の検討

ラット胎児大脳皮質由来初代培養細胞に、エタノール 10, 100, 1000 mM を作用させ、神経突起進展作用を評価したが、エタノールに神経突起進展作用は見られなかった。このことから、動物個体で見られたエタノールの TrkB 活性化作用は、神経細胞に直接作用したのではなく、なんらかの間接的な機序を介したものであることが示唆された。

本研究により、エタノールが脳 TrkB を活性化させ、短時間での抗うつ作用に関与していることが示された。しかしながら、エタノールによる TrkB 活性化の機序は、間接的であること以外不明であり、抗うつ作用が持続しないメカニズムについても更なる検討が必要であると考えられる。

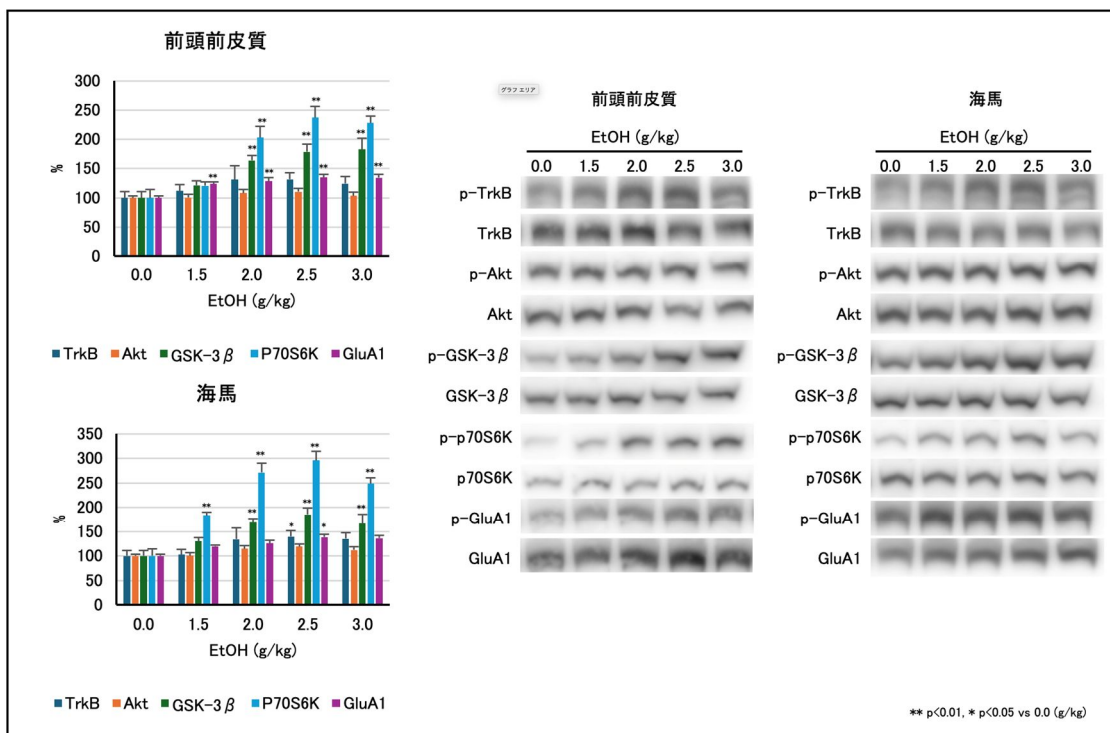


図2 エタノール投与によるマウス前頭前皮質および海馬TrkB関連細胞内リン酸化シグナル伝達経路への影響

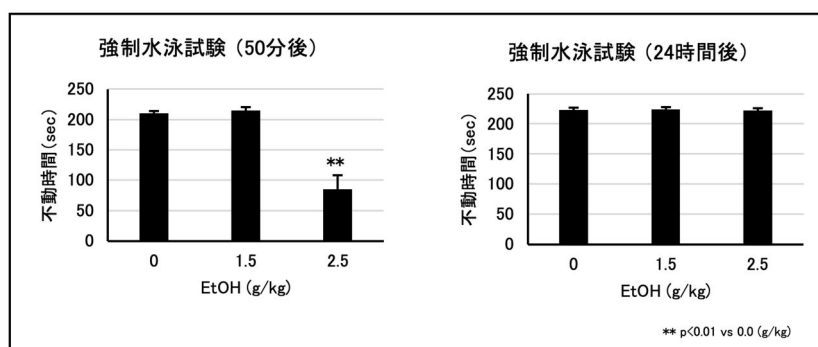


図3 マウスへのエタノール投与による即時的な抗うつ作用の検討

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------