

学位論文の内容の要旨

専攻	社会環境病態医学	部門	中毒・薬物・代謝学
学籍番号	1 5 D 7 6 2	氏名	伊藤明日香
論文題目	Acetaldehyde administration induces salsolinol formation in vivo in the dorsal striatum of Aldh2-knockout and C57BL/6N mice		
(論文要旨)			
<p>アセトアルデヒド (AcH) はエタノールの代謝物であり、神経化学的作用、行動面への作用、神経毒性等がある。アルデヒドデヒドロゲナーゼ2 (ALDH2) はAcHの代謝に最も関与する酵素であるが、東アジア人の約40%はALDH2の活性が低い。ALDH2低活性型のヒトのモデルとしてALDH2ノックアウトマウス (ALDH2 (KO)) が用いられる。サルソリノール (Sal: 1-メチル-6,7-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン) は哺乳類の中樞神経で、AcHとドパミン (DA) の非酵素的縮合により生成される。AcHもSalも、エタノールの薬理的作用の増強に関与することが示唆されており、Salはアルコール依存症の病因やエタノールの報酬系への作用に関与していると考えられている。ALDH2 (KO) の脳線条体における、Sal生成へのAcHの作用はまだ十分明らかになっていない。そこで、本研究はAcHの腹腔内投与によってALDH2 (KO) とC57BL/6Nマウス (WT) の背側線条体におけるDA、セロトニン (5-HT)、Sal濃度の変化を調べる事を目的とした。</p> <p>ALDH2 (KO) とWTはそれぞれ (a) 生理食塩水、(b) AcH 50mg/kg、(c) AcH 100mg/kg、(d) AcH 200mg/kg、を腹腔内投与する群に分けた (各群 n=5)。マウスの背側線条体に透析プローブを留置し、微小透析法にて試料を採取した。電気化学検出器付高速液体クロマトグラフィーを用いて試料中のDA、5-HT、Salの濃度変化を測定した。</p> <p>SalはAcH投与から20分後に検出され、(d) 群では、25分で最大値 (WT: 0.29 ± 0.22 pg/μl、ALDH2 (KO): 0.63 ± 0.17 pg/μl) となり、その後速やかに減少し、55-80分以降は検出されなかった。(c) 群、(d) 群では、WTとALDH2 (KO) の両群ともSalが上昇し、(d) 群ではALDH2 (KO) はWTと比べSal濃度が高かった。(b) 群ではALDH2 (KO) ではSalがわずかに増加したが、WTではSalは検出されなかった。Sal生成はいずれの遺伝子型のマウスでも容量依存的に増加した。WTではAcH投与後もDA、5-HTに有意な変化はなく、ALDH2 (KO) では (b) 群、(c) 群と比べて (d) 群でDAの減少傾向がみられたが、いずれの群も (a) 群と比較して有意な変化はなかった。DA、5-HTの代謝に</p>			

におけるAcHの役割は、多くの研究で投与量や投与経路を変えて検討されている。今回の結果のように変化のなかった報告もみられるが、増加や減少の報告もあり、AcHの投与量によってDA、5-HTへの作用が変化する可能性も考えられる。AcH腹腔内投与後の脳AcH濃度は投与後5分で最大になり、ALDH2 (KO) ではWTよりもおよそ2倍高い濃度になるという報告がある[1]。今回の実験でもALDH2 (KO) の脳ではAcHがWTに比べて高濃度であったと考えられる。また、脳内のAcHとSal濃度のピークには時間差があることが示唆された。本研究ではAcHの容量依存的にマウスの背側線条体でSalの生成が増加することから、AcHがSal生成の重要な因子であるという仮説がさらに支持された。

[1] M. Jamal, et al., Neurochem. Res. 41 (2016) 1029–1034.

掲載誌名	Neuroscience Letters			第685巻, 50 - 54
(公表予定) 掲載年月	2018年 10月	出版社(等)名	ELSEVIER	
Peer Review	(有)		無	

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。