

# 30L-am08S

アミロイドβによる歯状回長期増強障害における重金属の関与

○植松 千裕<sup>1</sup>, 安藤 靖<sup>1</sup>, 中村 仁聡<sup>1</sup>, 奥 直人<sup>1</sup>, 武田 厚司<sup>1</sup> (<sup>1</sup>静岡県大薬)

【目的】アルツハイマー型認知症の発症に関して、アミロイドβ (Aβ) タンパク質の可溶性オリゴマーが神経細胞を障害し、認知機能を障害するとの仮説が脚光を浴びている。老人斑の主成分である不溶性のAβ凝集体には亜鉛、銅、鉄が検出されるが、シナプス神経伝達に対するこれら重金属とAβオリゴマーの相互作用は明らかでない。Aβオリゴマーは重金属イオンの存在により促進されると考えられる。本研究では、Aβによる神経伝達障害に亜鉛イオンなどの重金属イオンが関与するとの考えを検証するために、記憶の分子メカニズムと考えられている長期増強 (long-term-potential: LTP) を指標に用いた。すなわち、Aβと重金属イオンを海馬歯状回に投与し、歯状回LTPに与える影響を検討した。

【方法】麻酔下のラットの貫通線維束に刺激電極を、歯状回領域にインジェクションカニューレ付き記録電極を挿入した。インジェクションカニューレを介してAβ (25 pmol) を投与して1時間後、貫通線維束を高頻度刺激 (200 Hz, 0.1 s, 10 times) し、LTPを誘導した。また、ZnCl<sub>2</sub>、CuCl<sub>2</sub>、FeCl<sub>3</sub>、CdCl<sub>2</sub> (いずれも50 pmol) をAβと同時に歯状回に投与し、LTPを誘導した。

【結果及び考察】Aβを歯状回に投与するとコントロール (生食投与) 群に比べ、歯状回LTPは有意に減弱した。ZnCl<sub>2</sub>単独投与ではLTPは減弱しなかったが、ZnCl<sub>2</sub>とAβの同時投与ではAβ単独投与と比較して有意にLTPが減弱した。CuCl<sub>2</sub>とFeCl<sub>3</sub>の同時投与ではAβ単独投与と比較して有意なLTP減弱効果は見られなかった。一方、AβによるLTP減弱作用はCdCl<sub>2</sub>の同時投与により回避された。以上より、Aβによる歯状回LTP障害はZn<sup>2+</sup>により増強され、Cd<sup>2+</sup>によりその毒性は減弱されることが示唆された。