

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	15-236	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
<p>Transient activation of microglia following acute alcohol exposure in developing mouse neocortex is primarily driven by BAX-dependent neurodegeneration.</p> <p>発達中のマウス新皮質におけるアルコール急性曝露後のミクログリアの一過性の活性化は主として BAX 依存性神経変性によってもたらされる</p>			
執筆者			
Ahlers KE, Karaçay B, Fuller L, Bonthius DJ, Dailey ME.			
掲載誌			
Glia. 2015; 63(10):1694-713. doi: 10.1002/glia.22835.			
キーワード			PMID:
胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD)、ミクログリア、アポトーシス、ファゴサイトーシス、BAX			25856413
要 旨			
<p>目的:胎児でのアルコール(ALC)曝露は、精神遅滞の原因の中で予防が可能なものである。子宮での ALC 曝露は、胎児の脳神経の変性と脳容量の低下を生じる。成長後の脳での神経障害や神経変性に対するミクログリア(MCG)の応答については多くの研究があるが、発達中の脳での応答はよく知られていない。また、発達中の脳のグリア、特に MCG に対する ALC の効果も分かっていない。本研究は、急性 ALC 曝露に対する発達期のマウス新皮質における MCG の応答について検討した。</p> <p>方法:出生後7または8日のC57Bl/6マウスを用い、エタノール(EtOH)(3または5g/kg)を腹腔内に投与した。免疫組織化学解析には、MCGをGFPで識別できるCX3CR1^{GFP}マウスとMCGのBcl-2結合Xタンパク質欠損(CX3CR1^{GFP}:BAX^{-/-})マウスを使用し、脳新皮質切片を調製後、共焦点画像顕微鏡で解析した。アポトーシス細胞数とMCG細胞密度は、それぞれ、CC3・PSVue染色とGFP蛍光の画像粒子解析が測定した。タンパク質はウエスタンブロット法で、遺伝子発現はRT-qPCR法で測定した。</p> <p>結果:アルコールで生じる新皮質の神経アポトーシスは、死亡した細胞近くで活性化されたMCGの出現位置や時期と密接に関連し、MCG活性化の時期や分子パターンは細胞死の程度によって多様であった。MCGは最終段階にあるアポトーシス神経細胞と接触し、そして貪食するために急速に移動するが、アポトーシス小体[核断片の凝集物]は一時的に新皮質で蓄積されているのが観察された。このことは、重篤なアルコール中毒では、神経変性の速度が内因性MCGの異物排除能力を超えていること示唆している。それでも、ほとんどの死亡細胞は排除され、MCGでは最初の活性化(侵襲)から1-2日で不活性化が始まった。MCG活性化や不活性化と一致して、過剰EtOH(5g/kg)投与後、炎症促進性因子であるTNFαとIL-1β発現は一過性に上昇したが、中等度EtOH投与(3g/kg)では変化なかった。ALCによるMCG活性化と炎症促進性因子発現は、神経アポトーシスが生じないBAX欠損マウスでは大幅に消失した。、アポトーシスはALCよりも、MCGの活性化によって生じていることを示している。</p> <p>結論:発達中の新皮質への急性ALC曝露は、MCGの一過性の活性化と移動を生じ、死亡細胞の排除と組織回復を促進する。MCGの活性化は、ALCよりも神経変性(アポトーシス)によって生じていることが示唆される。</p>			