

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	16-207	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
Function of thymosin beta-4 in ethanol-induced microglial activation. エタノールによるミクログリアの活性化におけるチモシンベータ4の機能			
執筆者			
Zhang J, Wu J, Zeng W, Yao K, Zu H, Zhao Y.			
掲載誌			
Cell Physiol Biochem. 2016; 38(6):2230-2238.			
キーワード			PMID:
エタノール、胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD)、チモシンベータ4、神経炎症			27189760
要旨			
<p>目的: 出生前のエタノール曝露が原因となる胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) には、エタノールの有害効果による様々な症状が含まれ、米国での精神遅滞の主要な原因となっている。しかし、現時点で有効な治療は確立しておらず、FASD に関連した神経発生や神経変性での変化を抑制する治療法が求められている。ミクログリアは中枢神経系の免疫細胞であり、エタノールによる神経炎症や酸化ストレスなどのエタノールによる神経毒性を制御する上で重要な役割を果たしていることが示唆されている。チモシンベータ4 (Tβ4) は G-アクチン単量体結合タンパク質 [G-アクチンの単量体量の維持に寄与している] で、細胞増殖、細胞遊走、炎症抑制などに関連した様々な機能を持っている。中枢神経系の Tβ4 は主としてミクログリアに発現していて、Tβ4 はミクログリアでの炎症性因子の発現を抑制していると考えられている。本研究は、エタノールによるミクログリアの活性化における Tβ4 の役割について検討した。</p> <p>方法: 出生後 4~9 日の C57BL/6 マウスを FASD モデルとして用い、①対照、②エタノール (4 g/kg/日、経口投与)、③エタノール + Tβ4 (6 mg/kg) の 3 群で実験した。Tβ4 はエタノール処置 1 時間前に投与した。また、BV-2 ミクログリア細胞を用いて、炎症関連タンパク質へのエタノール曝露 (1.5%) と Tβ4 (1 μg/mL) 処置の影響について検討した。タンパク質レベルはウエスタンブロット法で、mRNA 発現は定量 RT-PCR 法で、TNF-α、IL-1β、NO は ELISA 法で測定した。</p> <p>結果: BV-2 細胞のエタノール処置で Tβ4 の発現は増加した。また、エタノールでミクログリアの TNF-α、IL-1β、NO 量は増加し、この増加は細胞への Tβ4 の処置で抑制され、一方、siRNA による Tβ4 の発現抑制では増強された。ミクログリアの Tβ4 処置は、エタノールによる炎症系路の活性化 (p38、ERK、MAPK、NF-κB のリン酸化) を抑制した。FASD モデルマウスでは、エタノール投与で海馬ミクログリアの Tβ4 の発現上昇がみられ、炎症メディエーターの増加が生じた。一方、マウスへの Tβ4 投与は、エタノールで生じた炎症メディエーターの増加を抑制し、対照レベルまで回復させた。</p> <p>結論: 本研究の結果は、エタノールがミクログリアを活性化する際の Tβ4 の機能について初めて示したものである。エタノール処置による Tβ4 の増加や Tβ4 投与による炎症性経路の抑制は、エタノールによる障害からミクログリアを防御する Tβ4 の効果を示唆している。</p>			