

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	17-202	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Microglial depletion alters the brain neuroimmune response to acute binge ethanol withdrawal. ミクログリアの欠乏は急性過剰エタノール摂取後の離脱に対する脳神経免疫応答を変化させる		
執筆者		
Walter TJ, Crews FT.		
掲載誌		
J Neuroinflammation. 2017; 14(1):86. doi: 10.1186/s12974-017-0856-z.		
キーワード		PMID:
ミクログリア、エタノール、離脱、神経免疫、炎症促進性、抗炎症性		28427424
要旨		
<p>目的:近年、脳の常在性免疫細胞であるミクログリアが、アルコール依存症の病態生理に関与していることが示され、自然免疫遺伝子の低下で自発的アルコール摂取が減少することや、アルコール処置で脳の自然免疫遺伝子発現が増加することなどが報告されている。また、アルコール依存症者死後脳ではミクログリアの増加と免疫遺伝子発現が増加している。しかし、エタノールのミクログリア機能に対する効果やその変化が脳に与える影響については明かではない。本研究は、ミクログリアに対する急性過剰エタノール摂取(ABE)の効果と、ミクログリアの枯渇が ABE 後の離脱での脳免疫応答をどのように変化させるか検討した。</p> <p>方法:C57BL/6J マウスを使用し、ABE 後の経時変化ではエタノール(6 g/kg)を胃内投与後、6、12、18、24、48 時間で解析を行った。エタノールの用量-反応実験では、エタノールを 3、4.5、6 g/kg 投与し、18 時間後に解析を行った。また、<i>in vitro</i> の実験では、マウスミクログリア BV2 細胞を使用した。ミクログリアの枯渇は、コロニー刺激因子 1 受容体(CSF1R)阻害剤の PLX5622 を投与して行った。免疫関連タンパク質レベルは ELISA で、mRNA は RT-PCR 法で測定した。組織でのタンパク質発現は脳切片を調製して免疫組織化学的に行った。</p> <p>結果:ABE は、ミクログリア遺伝子発現(Iba1、CD68)を二相性に变化させた(エタノール投与後 6 時間の中毒期で低下、その後 24 時間の離脱期で増加)。急性エタノール後の離脱で、神経免疫遺伝子(TNFα、Ccl2、IL-1ra、IL-4)の発現は、投与したエタノールの用量に依存して増加した。BV2 細胞のエタノール蒸気処置で、炎症促進性遺伝子(TNFα、Ccl2)の発現は二相性の変化(初期に低下し、その後増加)を示した。PLX5622 によるマウス脳ミクログリアの枯渇で、ABE 後の離脱期に、TNFαと Ccl2 の発現は抑制され、一方、抗炎症性遺伝子(IL-1ra、IL-4)の発現は亢進した。</p> <p>結論:本研究は、ABE 後の離脱期でミクログリアと神経免疫遺伝子の発現が増加することを示した。また、<i>in vitro</i> のエタノール処置で、ミクログリア炎症促進性遺伝子発現が増加した。ミクログリアの枯渇は、ABE 後の離脱で生じる炎症促進性遺伝子の発現を抑制し、抗炎症性遺伝子発現を誘導した。これらの結果は、ミクログリアは ABE 後の離脱期での脳の応答に重要な影響を与えていることを示唆している。</p>		