研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-210		20-240	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Chronic alcohol-induced neuroinflammation involves CCR2/5-dependent peripheral macrophage infiltration and microglia alterations.
慢性アルコールによる神経炎症には CCR2/5 依存性の末梢マクロファージ浸潤とミクログリアの変化が関与している

執筆者

Lowe PP, Morel C, Ambade A, Iracheta-Vellve A, Kwiatkowski E, Satishchandran A, Furi I, Cho Y, Gyongyosi B, Catalano D, Lefebvre E, Fischer L, Seyedkazemi S, Schafer DP, Szabo G.

掲載誌

J Neuroinflammation. 2020; 17(1):296. doi: 10.1186/s12974-020-01972-5.

キーワード	PMID:
アルコール、神経炎症、マクロファージ、ミクログリア、CCL2-CCR2 セニクリビロック（cenicriviroc）	33036616

要　旨

目的：慢性アルコール消費には、神経炎症や神経損傷、依存などの行動変化が伴う。アルコール（Alc）による神経炎症は、TNFαや IL-1β、CCL2 などの炎症促進性サイトカインの発現増加とミクログリア（MGL）の活性化で特徴付けられる。MGL に加えて、末梢マクロファージ（MΦ）が、特定の病理的条件下で中枢神経系（CNS）に動員され、神経炎症の進行を増幅することが示唆されている。しかし、Alc による神経炎症での末梢 MΦの CNS への動員と浸潤の関与は良く分かっていない。さらに、CCL2-CCR2 情報伝達系を介する走化性は、末梢および中枢での MΦの動員に重要であることから、CCL2 情報の遮断で Alc による末梢 MΦの中枢への浸潤と神経炎症を阻止できる可能性がある。本研究はこれらの点について検討を加えた。

方法：雌性 C57BL/6J マウスを使用して、エタノール（5%）を Lieber-DeCarli 液体飼料で 6 週間与えた。CCL2 情報の遮断は、CCR2/5 阻害剤セニクリビロック（CVC、15 mg/kg、皮下投与）を 1 回/日、エタノールと同時投与して行った。処置後、脳を採取し、MGL と MΦを調製して解析を行った。MGL と浸潤 MΦの特徴付けと定量は、CX3CR1$^{eGFP/+}$ CCR2$^{RFP/+}$レポーターマウスを使用して、フローサイトメトリー法で行った［CX3CR1：MGL マーカー］。脳の炎症性遺伝子の発現は、デジタルカウント遺伝子発現解析法（Nanostring nCounter®）で評価した。MGL の活性化は、IBA1［MGL マーカー］を用いて免疫蛍光法で解析した。マウスの Alc 消費は、自由接近 2 ボトル選択法で測定した。タンパク質はウエスタンブロット法で、mRNA は qPCR 法で測定した。

結果：慢性 Alc 消費で、MGL の活性化と末梢 MΦの CNS への浸潤が生じた。CVC は、エタノールによる末梢 MΦの動員を抑制し、MGL の活性化を部分的に改善した。さらに、慢性 Alc 消費は皮質や海馬、小脳での炎症促進性マーカー（TNFα、IL-1β）発現を増加し、CVC 処置は炎症マーカーの発現を低下した。慢性 Alc 消費は MGL 機能を障害し（MGL 貪食機能マーカーCD68 の発現低下）、CVC はこの低下を回復した。CVC 処置は、マウスのエタノール消費や嗜好性に影響しなかった。

結論：本研究の結果は、慢性 Alc 消費は、CCR2/5 系を介して末梢 MΦの CNS への動員と MGL の変化を促進することを示し、Alc による神経炎症における CCR2/5 情報伝達、MΦの浸潤、MGL の役割の重要性を示唆している。