研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-210		17-239	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Phosphodiesterase 4b expression plays a major role in alcohol-induced neuro-inflammation.
ホスホジエステラーゼ 4b 発現はアルコールによる神経炎症で主要な役割を果たしている

執筆者

Avila DV, Myers SA, Zhang J, Kharebava G, McClain CJ, Kim HY, Whittemore SR, Gobejishvili L, Barve S.

掲載誌

Neuropharmacology. 2017; 125:376-385. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.08.011.

キーワード	PMID:
エタノール、神経炎症、cAMP、ホスホジエステラーゼ 4b、ミクログリア	28807677

要　旨

目的：アルコール摂取の脳に対する有害効果には、アルコール関連の重篤な神経炎症と脳障害があり、これらは認知機能の低下や神経変性に関与していると考えられている。グリア細胞の活性化と神経炎症では、アルコールで生じる消化管仲介性の末梢性内毒血症が重要な役割を果たしている。これまでに、グリア細胞の活性化と神経炎症に対するアルコールの効果には、ホスホジエステラーゼ 4b（Pde4b）の発現と cAMP レベルの関与が示唆されているが、詳細な検証はなく、本研究はこの点について実験を行った。

方法：C57BL/6（WT）マウスと Pde4b 欠損（*Pde4b*$^{-/-}$）マウスを使用した。また、ミクログリアを出生 4 日後のマウスから調製した。マウスのエタノール（5%$^{w}/_{v}$）の投与は、Lieber-DeCarli 液体飼料法で 2 週間行い、その後、脳組織を調製した。リポポリサッカライド（LPS）は、マウス腹腔内（5 mg/kg）あるいは *in vitro* でミクログリア（100 ng/mL、90 分間）に投与した。タンパク質はウエスタンブロット法で、mRNA は RT-PCR 法で、細胞でのタンパク発現は免疫組織化学法で測定した。サイトカインとエンドトキシンはアッセイキットを使用して測定した。

結果：WT マウスへのエタノールの投与で、末梢性内毒血症（血清エンドトキシンレベルの上昇）と、脳 Pde4b 発現の上昇および cAMP レベルの低下が生じた。さらに、炎症性サイトカイン（Tnfα、Il-1β、Mcp-1、Il-17）と全身性炎症反応マーカーCox-2 の上昇を伴って、星状細胞とミクログリアの活性化が生じた。エタノール（50 mM）および炎症仲介物質 LPS、Tnfα（2 ng/mL）、Hmgb1（10 μg/mL）のミクログリア *in vitro* の処置で、ミクログリアは活性化され、Pde4b の選択的な発現増加が生じた。対照的に、WT マウスでみられたエタノールによる脳 cAMP の減少は、Pde4b 選択的阻害剤ロリプラムの処置や *Pde4b*$^{-/-}$マウスでは完全に阻止され、さらに、アルコールによる脳の炎症が抑制された。また、LPS 投与による全身性内毒血症でのグリア細胞の活性化は、*Pde4b*$^{-/-}$マウスでは大幅に低下していた。

結論：本研究の結果は、Pde4b はアルコールによる末梢性内毒血症を介した神経炎症の調節で重要な役割を果たしていることを示唆している。Pde4b はアルコールによる神経炎症や神経性疾患の有効な治療標的となる。