

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-740	20-202	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Influence of chronic ethanol consumption on apoptosis and autophagy following transient focal cerebral ischemia in male mice. 雄性マウスの一過性局所的脳虚血後のアポトーシスとオートファジーに対する慢性エタノール消費の影響		
執筆者		
Li C, Li J, Xu G, Sun H.		
掲載誌		
Sci Rep. 2020; 10(1):6164. doi: 10.1038/s41598-020-63213-2.		
キーワード		PMID:
エタノール、虚血再灌流障害、アポトーシス、オートファジー、虚血性脳卒中、一過性中大脳動脈閉塞モデル		32273547
要旨		
<p>目的: 脳卒中は恒久的な障害と死亡の第一の原因であり、虚血による脳損傷に関与している二つの重要な要因に、アポトーシスとオートファジーがある。急性虚血性脳卒中 (ischemic stroke: IS) の治療で使用される再灌流療法で、脳障害の発生/悪化(虚血再灌流障害: I/R 障害)が生じる場合がある。I/R 障害の機序には、酸化/ニトロ化ストレスや炎症、アポトーシス、オートファジーなどの多くの要素の相互作用が関与している。疫学研究で、過剰なエタノール(EtOH)消費が IS の罹患率を上昇し、その予後を悪化させることと、一方、軽度-中等度の EtOH 消費は IS の罹患率を低下させ、梗塞体積と IS の死亡率を減少させることが報告されている。慢性 EtOH 消費は多くの組織でアポトーシスとオートファジーを変化させることが知られており、本研究では、脳 I/R 障害に関する EtOH の影響が、アポトーシスとオートファジーの変化に関連しているかどうか検討を行った。</p> <p>方法: 雄性 C57/BL6J マウスを用い、EtOH を 0.7g/kg/日 (0.7-EtOH)、または 2.8 g/kg/日 (2.8-EtOH) を、8 週間、強制経口投与した。脳虚血/再灌流は、一過性中大脳動脈閉塞モデル[右中大脳動脈 (MCA) の 90 分間の閉塞 (MCAO) と、24 時間の再灌流]で行った。神経障害は、運動機能(自発活動、対称運動、梁歩行運動)と知覚機能(感覚毛接触反応、体幹部接触反応)を指標にして評価した。実験終了後、マウス脳を採取、梗塞周囲の脳切片を調製して、梗塞体積はニッスル染色、細胞死は DNA 断片化、アポトーシスは TUNEL 染色、カスパーゼ-3 あるいは LC3B[オートファジーの指標]発現細胞は NeuN との免疫二重染色法、タンパク質(チトクローム C、COX-4、アポトーシス誘導因子(AIF)、LC3B、Bcl-2、Beclin-1)はウエスタンブロット法で解析した。</p> <p>結果: 脳 I/R 障害は、0.7-EtOH 投与群で改善されたが、2.8-EtOH 投与群では悪化した。対照および EtOH 投与群で、DNA 断片化は増加したが、しかし、その増加の程度は 0.7-EtOH 投与群で低かった。さらに、0.7-EtOH 投与群では、活性化型カスパーゼ-3 および TUNEL 陽性神経細胞が少なかった。また、ミトコンドリアチトクローム C の転移と AIF の発現は、0.7-EtOH 投与群で低下した。0.7-EtOH および 2.8-EtOH 投与群で、虚血後の LC3B と LC3B 陽性神経細胞の発現は抑制され、一方、Bcl-2 発現は増加した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、軽度の EtOH 消費は、虚血後のアポトーシスを抑制することで脳 I/R 障害に対して神経防御的に働き、一方、過度の EtOH 消費はオートファジーの抑制によって脳 I/R 障害を悪化させることを示唆している。</p>		