

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	20-222	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>			
CCL2/CCR2 system in neuroepithelial radial glia progenitor cells: involvement in stimulatory, sexually dimorphic effects of maternal ethanol on embryonic development of hypothalamic peptide neurons. 神経上皮放射状グリア前駆細胞の CCL2/CCR2 系:視床下部ペプチド神経細胞の胚発生に関する母親のエタノール消費の促進的、性的二型性効果の関与			
<b>執筆者</b>			
Chang GQ, Karatayev O, Boorgu DSSK, Leibowitz SF.			
<b>掲載誌</b>			
J Neuroinflammation. 2020; 17(1):207. doi: 10.1186/s12974-020-01875-5.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
母親エタノール曝露、放射状グリア前駆細胞、CCL2/CCR2、性的二型性、メラニン凝集ホルモン(MCH)、神経上皮、外側視床下部、神経免疫-神経ペプチド相互作用			32650794
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> 妊娠期の母親のエタノール曝露(MEE)は、出生児の脳の発達や行動機能に影響を与え、その結果、アルコール使用障害の危険性が増加する。アルコールによる行動障害には、脳の炎症や神経化学系の障害が関連している。報酬や動機付け行動への関与が知られている神経ペプチド、メラニン凝集ホルモン(MCH)の外側視床下部(LH)での神経密度が、ラット MEE の出生仔で増加していることが報告されている。我々は、MEE で、胎仔の LH MCH 神経細胞で炎症性ケモカイン CCL2 とその受容体 CCR2 の発現が増加し、MCH との共局在が増加することを示した。これらの神経効果は、母親への CCL2 投与で再現され CCR2 拮抗薬で改善されたが、男性よりも女性で強く現れた。これらの変化が、性的二型性を含め胎仔でも同様に認められることから、LH MCH 神経細胞初期発達での CCL2/CCR2 系の役割の重要性が示唆される。しかし、CCL2/CCR2 系と MCH 神経細胞の発達に与えるエタノール作用の詳細は分かっていない。本研究は、MEE で生じる、MCH 神経細胞に対する CCL2/CCR2 系仲介性刺激効果について MEE の胎仔で検討した。</p> <p><b>方法:</b> Sprague-Dawley 系ラットを使用し、妊娠ラットへ胎生(E)10-15 日に液体飼料としてエタノール(2 g/kg/日)を与え、同時期に CCL2(4 µg/kg/日)と CCR2 拮抗薬(INCB3344, 1 mg/kg/日)を皮下投与し、E19 で胎仔の解析を行った。視床下部神経上皮の CCL2、CCR2、MCH、BLBP[放射状グリア前駆細胞(RGC)指標]、GFAP[グリア系細胞指標]の発現は、免疫蛍光組織学法で解析した。神経上皮(NEP)と視床下部内側核(mHYP)での MCH および BLBP 神経細胞の解剖学的解析は <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション法で解析した。mRNA は qRT-PCR 法で測定した。</p> <p><b>結果:</b> MEE 胎仔の NEP と mHYP で、BLBP mRNA 発現が増加した。また、MEE は胎仔 NEP の RGC と CCL2 発現細胞の密度を増加し、mHYP では突起や CCL2 と CR2 の mRNA 発現を増加した。これらの効果は、エタノール無処置の母親への CCL2 投与で再現され、CR2 拮抗薬(INCB3344)の投与で阻止された。MEE 胎仔では、RGC と神経細胞の共局在が増加し、さらに、NEP と mHYP での MCH 発現神経細胞が増加して、それらの突起の LH への投射が見られた。また、胎仔への MEE の効果に対して、雄性胎仔よりも雌性胎仔が一貫して高い感受性を示し、このことは、NEP の CCL2/CR2 系がエタノール作用の性的二型性の起源であることを示唆している。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、母親のエタノール摂取による出生仔神経細胞の持続的な変化は、胎仔の神経前駆細胞内の炎症性ケモカイン系機能が関与する新たな機序で生じていることを示している。また、胎仔で見られた分子変化での性的二型性は、青年期のアルコール消費や報酬行動が女性で高いことに関与していると示唆される。</p>			