

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-180	21-230	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>		
Ethanol induces extracellular vesicle secretion by altering lipid metabolism through the mitochondria-associated ER membranes and sphingomyelinases. エタノールはミトコンドリア関連 ER 膜とスフィンゴミエリナーゼを介して脂質代謝を変化することで細胞外小胞分泌を誘導する		
<b>執筆者</b>		
Ibáñez F, Montesinos J, Area-Gomez E, Guerri C, Pascual M.		
<b>掲載誌</b>		
Int J Mol Sci. 2021; 22(16):8438. doi: 10.3390/ijms22168438.		
<b>キーワード</b>		<b>PMID:</b>
アルコール、細胞外小胞、脂質代謝、スフィンゴミエリナーゼ、神経炎症、ミトコンドリア関連 ER 膜、リン脂質		34445139
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b> 細胞外小胞 (EV) が細胞内情報伝達で重要であることが示されている。周辺細胞から分泌された EV は、他細胞内に取り込まれて情報伝達経路を調節し、その結果、細胞行動での持続的な変化が生じて、炎症や神経変性疾患などで重要な役割を果たしている。EV の生物学的機能におけるコレステロール (Chol) とスフィンゴミエリンの重要性や、Chol/スフィンゴミエリン恒常性でのミトコンドリア関連小胞体 (ER) 膜 (MAM) [脂質ラフトの特徴を持つ ER サブドメイン] との関連性から、MAM とスフィンゴミエリナーゼ (SMase) がエタノール誘発性 EV 遊離に関与している可能性がある。本研究は、この点について検討した。</p> <p><b>方法:</b> マウスミクログリア細胞株 BV2 を用いた。エタノール (50、100 mM) は細胞に 24 時間処置して、EV (エクソソーム) を細胞外培養液から単離した。エクソソーム [細胞外小胞、タンパク質、脂質、RNA を含む] は超遠心分離法で単離し、形態は透過型電子顕微鏡で解析した。Chol の輸送とエステル化は <math>^3\text{H}</math>-Chol と TLC 法で評価した。SMase 活性は <math>^3\text{H}</math>-ウシスフィンゴミエリンを使用し、生成した <math>^3\text{H}</math>-ホスホコリンを測定して評価した。リン脂質の合成は <math>^3\text{H}</math>-セリンと TLC 法で測定した。mRNA は RT-PCR 法で、タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。リン脂質転移、SMase 活性、Chol 取込み/エステル化は放射性代謝トレーサー/TLC 法で測定した。</p> <p><b>結果:</b> BV2 のエタノール処置で EV の分泌と炎症性分子 (TLR4、NLRP3、IL-1R) の発現が増加した。また、エタノールは MAM 活性 (リン脂質の輸送活性) を上昇し、Chol 取込みや (MAM の ACAT1 酵素を介した) コレステロールエステル化、ミクログリア SMase 活性の増加によって脂質代謝を変えた。エタノールによる MAM 活性と EV 分泌の上昇は、SMase 阻害剤 GW4869 (10 <math>\mu\text{M}</math>) あるいは MAM 阻害剤シクロスポリン A (2 <math>\mu\text{M}</math>) で阻止された。</p> <p><b>結論:</b> 本研究は、低濃度のエタノールは MAM と SMase を活性化し、Chol 代謝を変化させ、BV2 ミクログリアの EV 分泌を増加することを示した。このことから、グリア細胞での EV 分泌に対するエタノールの効果は、脂質誘導性の、特に SMase と MAM [MAM は EV 形成に必要な Chol とリン脂質を増加する] を介した機序によるものであることが示される。エタノールで生じる EV 分泌増加の抑制は、エタノールによる神経炎症応答増幅の軽減につながるものと思われる。</p>		