

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-180	B-210	21-232	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>			
Extracellular microvesicles promote microglia-mediated pro-inflammatory responses to ethanol. 細胞外小胞はエタノールに対するミクログリア仲介性炎症促進性応答を亢進する			
<b>執筆者</b>			
Crews FT, Zou J, Coleman LG Jr.			
<b>掲載誌</b>			
J Neurosci Res. 2021; 99(8):1940-1956. doi: 10.1002/jnr.24813.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
アルコール使用障害 AUD、細胞外小胞、炎症、ミクログリア、神経免疫			33611821
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> アルコール使用障害(AUD)の病理の特徴として、炎症促進性遺伝子誘導とミクログリア活性化があるが、この活性化を促進する細胞過程は不明である。細胞外小胞(EV)はいくつかの疾患で炎症性情報の仲介因子として役割を果たしていることが示されている。しかし、エタノールによるミクログリア活性化における EV の役割は分かっていない。本研究は、微小小胞体(MV、直径 50 nm-100 μm の EV)の、エタノール応答における炎症促進性遺伝子発現とミクログリア機能遺伝子発現での役割を培養器官型脳切片(OBSC)で検討した</p> <p><b>方法:</b> OBSC と BV2 ミクログリアを使用した。OBSC は生後 7 日の Sprague-Dawley 系ラット海馬-嗅内皮質体から調製した。MV の単離は超遠心法で行い、MV 数と濃度はナノ粒子トラッキング解析(NTA)で測定した。ミクログリアの枯渇はコロニー刺激因子 1 受容体(CSF1R)阻害剤 PLX3397 (1 μM)で 7 日間処置して行った。mRNA は RT-PCR で測定した。</p> <p><b>結果:</b> OBSC のエタノール処置で、免疫遺伝子発現の特徴的な変化—炎症促進性 TNF-αと IL-1βの一時的な増加、恒常性ミクログリア遺伝子 Tmem119 の減少、プリン受容体 P2RY12 とミクログリア抑制性フラクタルカイン受容体 CX3CR1 の持続的な増加—を生じ、また、ミクログリアシナプス前遺伝子 C1q が増加し、食作用関連遺伝子 TREM2 が減少した。OBSC のイミプラミン処置による MV 分泌の低下で、エタノールで生じた TNF-αと IL-1βの発現増加が遮断され、また、無処置マウス OBSC へのエタノール条件培養液 EV[エタノール処置 OBSC 培養液から分離した MV] (EtOH-MV)の添加でエタノールに関連した免疫遺伝子発現パターンが再現されたことから、エタノールに対する応答には MV 情報伝達が関与していることが示された。エタノール処置前のミクログリアの枯渇は、EtOH-MV の炎症促進性活性を阻止した。EtOH-MV の HMGB1[ミクログリア活性化物質]阻害剤グリチルリチン処置で、EtOH-MV の炎症促進活性は抑制された。エタノールは BV2 ミクログリア MV からの HMGB1 分泌を増加し、これは PI3 キナーゼ阻害剤ワートマニン(200 nM)で遮断された。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、MV は脳組織でのエタノールに関連した炎症促進性遺伝子誘導とミクログリア活性化を調節していることを示している。MV はアルコール乱用や神経免疫が関与する他の疾患での神経炎症を抑制する新たな治療標的になると考えられる。</p>			