

研究・調査報告書

| 分類番号 | | 報告書番号 | 担当 |
|---|-------|--------|----------------|
| B-135 | B-210 | 21-235 | 元高崎健康福祉大学 八田慎一 |
| 題名(原題/訳) | | | |
| Ethanol modulation of hippocampal neuroinflammation, myelination, and neurodevelopment in a postnatal mouse model of fetal alcohol spectrum disorders. 胎児性アルコールスペクトラム障害モデルマウスでの海馬の神経炎症、ミエリン形成、神経発生に対するエタノールの影響 | | | |
| 執筆者 | | | |
| Niedzwiedz-Massey VM, Douglas JC, Rafferty T, Wight PA, Kane CJM, Drew PD. | | | |
| 掲載誌 | | | |
| Neurotoxicol Teratol. 2021; 87:107015. doi: 10.1016/j.ntt.2021.107015. | | | |
| キーワード | | | PMID: |
| 胎児性アルコールスペクトラム障害 FASD、海馬、ミエリン、オリゴデンドロサイト | | | 34256161 |
| 要旨 | | | |
| <p>目的: 胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) では、海馬の病理が異常な認知機能障害をもたらしている。発達中の中枢神経系でエタノール (EtOH) によって生じる神経炎症が FASD での神経病理に関与していると考えられている。しかし、EtOH による神経炎症の機序は良く分かっていない。ミエリンは神経細胞軸索を構成し、ミエリン形成オリゴデンドロサイト (ODC) は ODC 前駆細胞 (OPC) から形成される。EtOH は FASD モデルで ODC 系列細胞とミエリン形成に影響を与えることが報告されているが、海馬のミエリン形成に対する影響は不明である。本研究は、FASD モデルで、発達中海馬での神経炎症、ミエリン形成、神経伝達、神経細胞機能に関与する標的分子発現に対する EtOH の影響を解析した。</p> <p>方法: C57BL/6J マウスと <i>PLP1</i> [ミエリン構成タンパク質 (PLP) 遺伝子]-<i>lacZ</i> 遺伝子導入マウス [<i>PPL1</i> 遺伝子発現を検知] を使用した。EtOH は、マウス生後 (P) 4-9 日で 4 g/kg を強制経口投与した (この EtOH 処置は FASD で見られる神経病理を再現する)。P10 で海馬を調製して mRNA レベルを qRT-PCR 法で測定した。<i>lacZ</i> 発現はβ-ガラクトシダーゼアッセイで評価した。</p> <p>結果: EtOH 処置で、炎症促進性サイトカイン (IL-1α、IL-1β、TNF-α) とケモカイン (CCL2)、CD24a [自己免疫疾患に関与] の発現が増加し、一方、PPAR-γ [抗炎症性に機能] 発現は抑制された。また、EtOH は免疫抑制性のサイトカイン IL-33 あるいは GPR33 の発現を低下した。EtOH はミクログリア機能に関与する P2Y12R、Siglec-H、GPR34 の発現を減少し、神経炎症に係る CD38 発現を低下した。EtOH は、これらの分子の発現抑制によってミクログリアの活性化と機能を変えていることが示唆される。EtOH は、CX3CL1 発現 [神経細胞に発現] を低下したが、その受容体 CX3CR1 発現 [ミクログリアに発現] では変化がなく [CX3CL1 と CX3CR1 の相互作用でミクログリア機能が抑制される]、結果として、EtOH によるミクログリアの活性化が生じる。EtOH は成熟 ODC に関連したマーカー (MAG、MBP、MOG、PLP) の発現を低下させ、OPC マーカー (PDGFR-α、NG2) の発現も抑制した。EtOH は <i>lacZ</i> レポーターの発現を減少した</p> <p>結論: 本研究は、これまで示されてきた EtOH で発現増加する海馬炎症促進性分子に加えて、他の炎症促進性分子 (IL-1α、CD24a) の発現が増加していることを新たに示した。本研究の結果は、EtOH は ODC 形成やミエリン形成の変化を生じる ODC 系列細胞に対する効果を介して、発達中の海馬の病理に影響を与えることを示唆している。本研究で示したシナプス可塑性や神経細胞発生、神経伝達で重要な分子の発現変化は、発達中の海馬で EtOH で生じる病理で役割を果たしており、FASD での認知機能障害に関与していると示唆される。</p> | | | |