

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	22-207	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Ethanol induces secretion of proinflammatory extracellular vesicles that inhibit adult hippocampal neurogenesis through G9a/GLP-epigenetic signaling. エタノールは G9a/GLP エピジェネティック情報を介して成体海馬神経発生を阻害する炎症促進性細胞外小胞の分泌を誘導する		
執筆者		
Zou J, Walter TJ, Barnett A, Rohlman A, Crews FT, Coleman LG Jr.		
掲載誌		
Front Immunol. 2022; 13:866073. doi: 10.3389/fimmu.2022.866073.		
キーワード		PMID:
アルコール、炎症、神経発生、ミクログリア、エピジェネティクス、G9a		35634322
要旨		
<p>目的: 歯状回での成体海馬神経発生 (AHN) は、気分や認知、学習、記憶可塑性などの機能で重要な役割を果たしている。慢性過剰アルコール摂取で AHN の消失が生じ、これには行動的障害が伴っている。しかし、エタノール (EtOH) による AHN 消失の機序は分かっていない。神経発生 (NeuG) ニッチ [微小環境] のミクログリア (MGL) が AHN の重要な調節因子で、EtOH は炎症誘発性 MGL の活性化を促進する。先に我々は、細胞外小胞 (EV) が MGL での EtOH による炎症性情報を仲介していることを報告した。また、EV はクロマチンと DNA にエピジェネティックな修飾を生じることが示唆されている。これらのことから、本研究は、EtOH での AHN の消失における EV の役割について検討した。</p> <p>方法: C57BL/6 マウスと Sprague-Dawley 系ラットを使用した。マウス <i>in vivo</i> での MGL の枯渇はコロニー刺激因子 1 受容体 (CSFR1) 阻害剤 PLX-5622 飼料を 3 週間投与して行った。初代器官型培養脳切片 (OBSC) は、生後 7 日のラット海馬-嗅内皮質体から調製した。OBSC MGL の枯渇は CSFR1 阻害剤 PLX-3397 で 7 日間処置して行った。マウス脳および OBSC の組織タンパク質は免疫組織化学法で解析した。EV は OBSC 培養液から遠心分離法で調製し、ネガティブ染色透過型電子顕微鏡で観察した。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。</p> <p>結果: EtOH 非曝露下で、MGL は NeuG 促進性 EV (pn-EV) の分泌を介して、NeuG を促進する。<i>In vivo</i> マウス海馬あるいは <i>ex vivo</i> OBSC での CSFR1 阻害剤を使用した MGL の枯渇で、歯状回の NeuG が、それぞれ、30%と 56% 低下した。同様に、化学遺伝学手技 (hM4di) による MGL の阻害によって、OBSC で 77% の消失が生じた。これらのことは、非刺激下の MGL の表現型は NeuG 促進型であることを示している。OBSC からの EV は pn-EV で、他の無処置 OBSC へ転移させた際、NeuG が亢進され、MGL 枯渇 OBSC での NeuG を回復させた。OBSC の EtOH 処置で、NeuG が阻害され、炎症促進性 EV (EtOH-EV) の分泌が生じた。無処置 OBSC への EtOH-EV 処置で、海馬 NeuG は、EtOH 処置と同程度に抑制された。NeuG にはクロマチン構造の制御が関係し、これには EV 情報の関与が示唆されている。EtOH-EV は、ユークロマチンヒストンリジンメチル転移酵素 (Ehm2t/G9a) [H3K9me2 を介してクロマチン接近可能性を低下させる酵素] の mRNA と共に凝集していた。また、EtOH-EV は G9a と H3K9me2 を 2 倍まで増加した。BIX-01294 や UNC0642 による G9a/GLP の薬理的阻害で、EtOH や EtOH-EV で生じた NeuG の消失が阻止された。</p> <p>結論: 本研究の結果は、MGL は pn-EV の分泌を介して NeuG を促進し、炎症促進性 EtOH-EV は成体海馬 NeuG 消失をクロマチン構造の G9a 仲介性エピジェネティック修飾を介して促進することを示している。G9a/GLP 複合体は EtOH と EtOH-EV による NeuG の消失に関与していることが示唆される。</p>		