

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-133	B-210	22-214	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>			
Adolescent intermittent ethanol exposure produces sex-specific changes in BBB permeability: a potential role for VEGFA. 青年期の間欠的エタノール曝露は BBB 透過性で性特異的な変化を生じる: VEGFA の重要な役割			
<b>執筆者</b>			
Vore AS, Barney TM, Deak MM, Varlinskaya EI, Deak T.			
<b>掲載誌</b>			
Brain Behav Immun. 2022; 102:209-223. doi: 10.1016/j.bbi.2022.02.030.			
<b>キーワード</b>			PMID:
青年期アルコール曝露、BBB、性差、免疫、血管内皮増殖因子 VEGFA			35245677
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> 青年期で多く見られる過剰飲酒は、中枢および末梢免疫系での変化など、長期に持続する神経行動的变化を生じる。免疫活性化はエタノールが中枢神経系 (CNS) の無傷性を損なう機序の一つである。一方、青年期の間欠的エタノール (AIE) 曝露では、末梢と脳での炎症促進性サイトカインの反応性が異なることが示唆されている。末梢サイトカインの CNS への到達は BBB によって注意深く守られている。中枢と末梢の炎症は BBB 無傷性を混乱させ、BBB 機能の障害に関連した疾患での病理を悪化させる。エタノールはサイトカイン誘導に対して強い影響を与えることから、エタノールで誘発された炎症反応が BBB 透過性での長期の変化を生じている可能性があり、本研究は、BBB 無傷性に対する AIE の長期持続的な効果について検討を加えた。</p> <p><b>方法:</b> 雄性および雌性 Sprague-Dawley 系ラットを使用した。慢性間欠的エタノール曝露は青年期 (P28-P48) と成体期 (P70-P90) に、エタノール (20% v/v、胃内投与) を 3 日間投与/2 日間断酒で 4 サイクル投与して行った。処置後、ラットから脳組織を調製し、脳組織 BBB 透過性は FICT デキストラン (4kDa、20kDa、70kDa) を使用して総組織蛍光法で評価した。周皮細胞 (pericyte) [血管壁細胞で BBB の形成と安定化に関与] の同定には PDGFR<math>\beta</math> 発現を用いた。組織 VEGFA と PDGFR<math>\beta</math> の発現は免疫蛍光組織化学法で解析した。</p> <p><b>結果:</b> 雌性ラットではなく雄性ラットで、AIE 処置で側坐核 (NAc)、前帯状皮質 (cPFC)、扁桃体 (AMG) のデキストラン透過性が上昇した。同様のデキストラン透過性の亢進が、AIE 処置ラット、あるいは成体期エタノール曝露ラットの海馬 (HPC) と腹側被蓋野 (VTA) で見られた。雌性ラットの BBB 透過性の変化はなかった。AIE 処置雄性ラットへの成体期での急性エタノール (3.5 g/kg) 腹腔内投与で、AMG と HPC の VEGFA 発現細胞数と PDGFR<math>\beta</math> 発現細胞数が減少し、VEGFA/PDGFR<math>\beta</math> の共局在の低下が示された。これらの変化の解剖学的分布 (脳領域) は、AIE 後の BBB 透過性増加の変化と一致していた。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、AIE は BBB 透過性に影響する因子である VEGFA/PDGFR<math>\beta</math> の変化と一致した BBB 透過性の長期間の上昇を生じ、これは、雌性ラットではなく雄性ラットで見られる性特異的効果であることを示している。これらの変化は、細菌侵襲に対する脆弱性の増加や炎症関連病理の悪化をもたらすと考えられる。</p>			