

研究・調査報告書

| 分類番号 | | 報告書番号 | 担当 |
|---|-------|--------|----------------|
| B-210 | B-900 | 24-237 | 元高崎健康福祉大学 八田慎一 |
| 題名(原題/訳) | | | |
| Neuroinflammatory responses and blood-brain barrier injury in chronic alcohol exposure: role of purinergic P2X7 receptor signaling. 慢性アルコール曝露における神経炎症応答と血液-脳関門障害:プリン作動性 P2X7 受容体情報の役割 | | | |
| 執筆者 | | | |
| Togre NS Mekala N, Bhoj PS, Mogadala N, Winfield M, Trivedi J, Grove D, Kotnala S, Rom S, Sriram U, Persidsky Y. | | | |
| 掲載誌 | | | |
| J Neuroinflammation. 2024; 21(1):244. doi: 10.1186/s12974-024-03230-4. | | | |
| キーワード | | | PMID: |
| 慢性アルコール曝露、血液-脳関門、P2X7 受容体、ATP、細胞外小胞 | | | 39342243 |
| 要旨 | | | |
| <p>目的: 過剰なアルコール消費は神経炎症と血液-脳関門 (BBB) 障害を導き、結果として神経学的異常を生じる。先に我々は、ヒト脳内皮細胞のエタノールによる BBB 機能不全には、ミトコンドリア (mt) 障害や ATP と細胞外小胞 (EV) 遊離の増加、プリン作動性 P2X7 受容体 (R) の活性化が関連していることを示した。P2X7R は高濃度の ATP で活性化され細胞死カスケードに関与する。また、細胞外 ATP で刺激された P2X7R は、EV のシェディング (Shed) [細胞膜に埋め込まれた膜タンパク質から細胞外ドメインを切り離し可溶化する分子機構] を引き起こし、EV 含有タンパク質を変化させて炎症反応の伝播に関与する。一方、アルコールによる神経炎症における P2X7R 仲介性効果の機序の <i>in vivo</i> での詳細な検討は行われていない。本研究は慢性間欠的エタノール (CIE) 曝露マウスで末梢炎症および神経炎症に対する P2X7R 遮断の効果について検討を加えた。</p> <p>方法: C57BL/6 マウスと P2X7R 欠損 (KO) マウスを使用した。マウスにエタノール蒸気を 16 時間/日、4 日投与-3 日間離脱/週、3 週間投与した (CIE)。P2X7R の阻害はブリアントブルー G (BBG) で行った。処置後、マウスから血液あるいは脳微小血管を調製して解析を行った。EV は血液から単離して、ナノ粒子トラッキング解析 (NTA) で評価した。脳微小血管の遺伝子発現は RT2 PCR アレイで解析した。血清の炎症促進性マーカーは ECL イムノアッセイで、P-糖タンパク質 (P-gp) と P2X7R は定量キットを使用して測定した。EV mtDNA はデジタル PCR 法で解析した。</p> <p>結果: RT2 PCR アレイの結果は、CIE 曝露マウスの脳微小血管でアポトーシス、血管拡張、血小板活性化に関与する炎症促進性遺伝子の増加を示し、これらは BBG 処置で低下した。また、CIE 曝露マウスの血清サイトカインレベルは増加し、BBG 処置はこれらの増加を抑制した。さらに、血漿 P-gp レベルと血清 P2X7R Shed は CIE 曝露マウスで増加した。一方、BBG 処置あるいは KO による P2X7R の抑制で P2X7R Shed は対照レベルまで減少した。CIE 曝露マウスの細胞外 ATP レベル、EV 数、EV-ATP 含量の増加は P2X7 阻害で低下した。CIE 曝露マウスの EV で EV-mtDNA コピー数が増加したが、これは P2X7 阻害あるいは KO で低下した。</p> <p>結論: 本研究は、初めて、CIE による脳障害における <i>in vivo</i> での P2X7R 情報の関与を報告するものであり、P2X7R の阻害や欠損は EV 動態を変化させ、EV が関連したアルコールによる炎症促進性効果における P2X7R の調節的役割の重要性を示した。P2X7R 情報はエタノールによる神経炎症応答と脳障害で重要な役割を果たしていることが示唆される。本研究の結果は P2X7R を介したアルコール曝露での脳障害の新たな機序と障害のバイオマーカーを明らかにするものである。</p> | | | |