

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	24-245	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Ethanol-activated microglial exosomes induce MCP1 signaling mediated death of stress-regulatory proopiomelanocortin neurons in the developing hypothalamus. 発達中の視床下部でエタノールで活性化されるミクログリアエクソソームはストレス調節性プロオピオメラノコルチン神経細胞の MCP1 情報仲介性細胞死を誘導する			
執筆者			
Tarale P, Chaudhary S, Mukherjee S, Sarkar DK.			
掲載誌			
J Neuroinflammation. 2024; 21(1):279. doi: 10.1186/s12974-024-03274-6.			
キーワード			PMID:
胎児性アルコールスペクトラム障害 FASD、エクソソーム、MCP1、ミクログリア			39478585
要旨			
<p>目的: 胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) の神経病理的な異常に、β-エンドルフィン (Endo) ペプチド産生ストレス調節性プロオピオメラノコルチン (POMC) 神経細胞の損失があり、ストレスに対するコルチコステロン過剰反応と不安様行動の増加が生じる。ミクログリア (MG) は中枢神経系の常在性免疫細胞であるが、MG の異常な増殖や活性化は FASD などの神経性疾患の特徴である。FASD ラットモデル視床下部で、MG がエタノール (EtOH) による POMC 神経細胞の細胞死に関与していることが報告されているが、その分子機序は不明である。本研究は、MG 細胞外小胞 (エクソソーム (Exso)) が神経炎症調節因子のケモカイン単球走化性タンパク質 1 (MCP1) 分泌の増加を介して、EtOH で誘導されるβ-Endo 神経細胞の細胞死に関与しているか検討を加えた。</p> <p>方法: Sprague-Dawley ラットを使用し、生後 2 日 (PND2) から PND6 まで EtOH 2.5 g/kg を経口投与し、ケモカイン受容体 (CCR2) 拮抗薬 RS504393 は EtOH 負荷前に PND2-6 で皮下投与した。処置後、視床下部から MG を調製し、さらに MG から Exso を単離して解析を行った。新生仔ラットの一部分は PND60 で拘束ストレス応答の行動変化を評価した。In vitro の実験には PND2 のラット視床下部から調製した MG あるいは POMC/β-Endo 神経細胞を使用した。Exso の解析はナノ粒子軌跡解析法 (NanoSight Tracking Analysis) と透過型電子顕微鏡で行った。MCP1 はケモカインマルチプレックスアッセイと ELISA 法で測定した。Exso の神経毒性 (アポトーシス) 能はヌクレオソームアッセイと免疫蛍光組織化学法で解析した。ラットの行動は高架十字迷路試験とオープンフィールド試験で評価した。</p> <p>結果: EtOH は、in vitro (50 mM) および in vivo (EtOH 負荷) で、MG-Exso 遊離を上昇し、Exso の MCP1 レベルを増加した。EtOH 処置で活性化された MG-Exso のβ-Endo 神経細胞への添加で、MCP1 や CCR2 関連情報分子 (炎症性サイトカイン、アポトーシス遺伝子) が増加し、同様に、β-Endo 神経細胞のアポトーシスによる細胞死が増加した。β-Endo 神経細胞に対する MG-Exs のこれらの効果は、CCR2 拮抗薬 RS504393 の処置で抑制された。さらに、EtOH 負荷前の RS504393 投与で EtOH による視床下部 β-Endo 神経細胞の細胞死は PND6 と PND60 で抑制された。RS504393 は、PND6 でアルコール負荷されたラットの成体期 (PND60) でのストレスに対するコルチコステロン応答と不安様行動を抑制した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、発達期でのアルコール曝露は MG の MCP1 含有 Exso 遊離を増加して MCP1/CCR2 情報を促進し、炎症性サイトカイン生成と β-Endo 神経細胞のアポトーシスによる細胞死を増加し、ストレス関連ホルモン応答と行動応答を招くことを示唆している。</p>			