

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-139	B-220	24-260	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Spinal cord microglia drive sex differences in ethanol-mediated PGE2-induced allodynia. 脊髄ミクログリアはエタノール仲介 PGE2 誘導性異痛症における性差を引き起こす			
執筆者			
Alexander SN, Reed OA, Burton MD.			
掲載誌			
Brain Behav Immun. 2024; 122:399-421. doi: 10.1016/j.bbi.2024.08.026.			
キーワード			PMID:
アルコール、TLR4、ミクログリア、痛み、性差、神経炎症、プライミング			39147173
要旨			
<p>目的: 長期アルコール (Alc) 使用が持続的な疼痛を生じる病理機序は不明であり、低-中等度の Alc 使用が疼痛閾値を変える機序もほとんど分かっていない。疫学研究は Alc 使用と慢性疼痛の相互作用や Alc 使用障害 (AUD) 併存症としての疼痛は女性で高い有病率であること示している。このことから、慢性疼痛発症前に、病的でない Alc 使用の慢性疼痛発症への関与を検討することが必要とされる。短期の Alc 使用の早期で、異痛症 (allodynia) として記述される非疼痛刺激閾値の低下がどのように生じるのか理解することは、重要な発症機序の解明につながる。我々は先に、短期低用量の Alc 摂取が雌性特異的異痛症を生じ、脊髄後角ミクログリアの活性化を増強することを示した。また、慢性エタノール (EtOH) 曝露が TLR4 を活性化し炎症応答を引き起こすことが報告されてる。本研究はミクログリアの TLR4 が短期低用量の Alc 負荷による異痛症の促進に関与するか、性差も含めて検討を加えた。</p> <p>方法: ミクログリア限定 TLR4 発現マウス (CX3CR1^{TLR4})、TLR4 欠損マウス (TLR4^{TB/TB})、C57BL/6 マウス (WT) を使用した。マウスの EtOH (5%) 負荷は Lieber-DeCarli 液体飼料で 14 日間行った (非病的 EtOH 摂取)。自発性疼痛は閾値以下のプロスタグランジン E2 (PGE2) を足底投与し、苦痛を示す表情 (grimacing behavior) で評価した。痛覚感受性は von Frey フィラメント機械疼痛試験と温熱感受性試験で測定した。処置後、マウスから血液、脳、脊髄 (腰部脊髄後角)、末梢マクロファージを採取して解析を行った。組織は免疫組織化学法で、ミクログリアの形態は落射蛍光顕微鏡/画像解析法で評価した。ミクログリアとマクロファージの分析はフローサイトメトリー法で行った。</p> <p>結果: (非病的) EtOH 投与 14 日後で病理的变化や疼痛行動の増加はなかった。しかし、閾値以下の PGE2 の足底投与後 3 時間で、WT と CX3CR1^{TLR4} の雌性マウスで EtOH のプライミング効果 (疼痛感受性亢進) が見られた。腰部脊髄後角表層 laminae I-III ミクログリアで、WT ならびに CX3CR1^{TLR4} 雌性マウスに特異的な炎症性特性 (TNF-α、NF-κB-p65、IL-6、IL-1β 発現) への移行と形態変化 (細胞体容量、フィラメント長、分岐点数) が見られた。疼痛プライミング関連神経細胞の検索で、EtOH 負荷雌性マウス後角 PKCγ 介在ニューロンの c-Fos と FosB 活性の増加が見られ、これらはミクログリア活性の増加と直接的に対応していた。</p> <p>結論: 本研究は、ミクログリア限定 TLR4 発現マウスを用いて、疾患に関連しない飲酒者の疼痛誘発 (疼痛感受性亢進) における性的二型での細胞および雌性特異的な TLR4 の役割を明らかにした。ミクログリア TLR4 は神経免疫情報伝達を亢進して雌性特異的な急性機械的疼痛感受性を推進することが示唆される。</p>			