

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	24-286	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Sex differences in the microglial response to stress and chronic alcohol exposure in mice. マウスでストレスと慢性アルコール曝露に対するミクログリアの応答における性差		
執筆者		
Soares AR, Garcia-Rivas V, Fai C, Thomas M, Zheng X, Picciotto MR, Mineur YS.		
掲載誌		
Biol Sex Differ. 2025; 16(1):19. doi: 10.1186/s13293-025-00701-y.		
キーワード		PMID:
アルコール、ストレス、性差、ミクログリア、神経炎症、扁桃体、海馬		40038827
要旨		
<p>目的: 女性は男性よりストレスによるアルコール摂取に影響を受けやすく、ストレスの多い経験の結果としてアルコール使用障害 (AUD) を発症しやすい。動物実験でも雌性はストレスでアルコール消費を増加することが示唆されている。しかし、この性差の基盤となる神経生物学的過程の包括的理解はまだ十分ではない。扁桃体 (AM) や海馬 (HC) のような大脳辺縁系はストレスに対する行動応答の統合で重要であり、ストレスとアルコールに対する反応性で性依存的なパターンを示す。神経免疫情報、特に脳のマクロファージであるミクログリアは、ストレスとアルコール曝露後の大脳辺縁系回路の調節不全に関与していることが知られている。神経免疫相互作用がストレス関連飲酒行動に対する女性特有の脆弱性の基盤となっている可能性があることから、本研究はストレスとアルコール曝露に対するミクログリアの性特異的な応答について検討した。</p> <p>方法: 雄性ならびに雌性 C57BL/6J マウスを使用し、エタノール (10%) を暗期飲酒法 (DiD) で 11 週間 (T11) 投与した。DiD 処置後、マウスへ回避不可能足部電気ショックと、ストレスと対になった文脈 (ストレス負荷したチャンバーの環境) を T12-13 曝露し、T15 で再曝露した。また、DiD を T16 まで行い、T17 と 19 で再曝露し、T21-22 で曝露を行った。再曝露はストレスチャンバー環境のみでストレス負荷なしの状態で行った。各々の実験時点で、マウスの扁桃体と海馬の部分領域のミクログリアの密度と形態、タンパク質発現を免疫組織化学法と共焦点顕微鏡で解析した。</p> <p>結果: 基準状態およびストレスとアルコールへの応答におけるミクログリア表現型で動的な性差が見られた。T15 と T22 でのストレス再曝露で、扁桃体基底外側核と海馬 CA1、CA3、歯状回で、ミクログリア密度、CD68 発現、iNos 発現に対して性×EtOH ならびに性×ストレスの相互作用が認められ、EtOH 曝露は扁桃体ミクログリアの密度とリソソーム発現を低下させた。また、海馬のミクログリアでは顕著な性差を示し、ストレスとアルコールに対する高い反応性が見られた。</p> <p>結論: 本研究でのミクログリア活性化の解析は、性、ストレス、アルコールで仲介されるミクログリアの変化の包括的な評価を示した。本研究の結果は、雄性マウスと雌性マウスで脳ミクログリア数と活性化状態はアルコール摂取とストレスで異なった変化することを示し、ミクログリアに対するストレスと EtOH の相互作用は脳領域特異的で、時間依存的であることを示している。これらの知見は AUD の発症に対するミクログリアの関与の複雑性を明らかにするものである。</p>		