研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-139	B-900	20-251	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Ethanol induces microglial cell death via the NOX/ROS/PARP/TRPM2 signalling pathway.
エタノールは NOX/ROS/PARP/TRPM2 情報伝達経路を介してミクログリアの細胞死を誘導する

執筆者

Sha'fie MSA, Rathakrishnan S, Hazanol IN, Dali MHI, Khayat ME, Ahmad S, Hussin Y, Alitheen NB, Jiang LH, Syed Mortadza SA.

掲載誌

Antioxidants (Basel). 2020; 9(12):1253. doi: 10.3390/antiox9121253.

キーワード	PMID:
アルコール依存症、ミクログリア、細胞死、TRPM2、ROS、PARP、NOX	33317056

要　旨

目的：アルコール摂取は脳機能に影響を与え、再燃を伴う重篤な精神疾患であるアルコール使用障害のような神経病理的変化を生じる。ミクログリアがアルコールによる脳の病理で顕著な役割を果たしており、ミクログリアによる炎症応答がアルコールの有毒効果を仲介していることが示されている。ミクログリアの機能不全は、NADPH オキシダーゼ（NOX）仲介性に産生される ROS や ROS 誘導性の病理的因子で生じる酸化ストレスによってもたらされる。しかし、アルコールのミクログリアに対する効果やその基盤となる機序は十分に分かっていない。一過性受容体電位メラスタチン 2 チャネル（TRPM2）は、Ca^{2+}透過性陽イオンチャネルで細胞内 ADP リボース（ADPR）で活性化される。TRPM2 はミクログリアに豊富に発現していて、ROS に対するミクログリアの応答で重要な役割を果たしていることが示されている。本研究は、アルコールによる酸化ストレスのミクログリア細胞死への影響、そして、そのことへの TRPM2 チャネルが関与について検討した。

方法：マウスミクログリア細胞株である BV2 細胞を使用した。細胞の TRPM2 は免疫蛍光法で解析した。細胞 Ca^{2+}レベルは Fura-2AM を使用して、蛍光カルシウムイメージング法で、細胞死はヨウ化プロピジウム染色で、細胞内 ROS 産生は DCFH-DA を使用して測定した。mRNA は RT-PCR 法で測定した。

結果：BV2 細胞のエタノール処置（10-300 mM、24 時間）で、H_2O_2処置（300 μM）の場合と同様に、エタノール濃度依存性に細胞死が生じた。H_2O_2あるいはエタノールによる細胞死は、TRPM2 阻害剤（2-AB）やポリ ADPR ポリメラーゼ（PARP）［ADPR の産生に関与］阻害剤（PJ34、DPQ）処置で阻害され、このことは、エタノールによる細胞死での PARP と TRPM2 の役割の重要性を示している。エタノール曝露で、ROS 産生が増加し、また、エタノールによるミクログリア細胞死は NOX 阻害剤（GKT-137831）あるいは PKC 阻害剤（CTC）で抑制された。

結論：本研究の結果は、エタノール曝露は、NOX 仲介性 ROS 産生を誘導し、その結果として生じる PARP と TRPM2 チャネルの活性化（NOX/ROS/PARP/TRPM2 情報伝達経路）を介してミクログリアの細胞死を生じることを示唆し、アルコールによる脳病理的変化で作動している機序について新たな視点を提示するものである。