

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-740	23-245	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Prenatal alcohol alters inflammatory signatures in enteric portal tissues following adult-onset cerebrovascular ischemic stroke. 出生前アルコール曝露は成人発症性の脳血管虚血性脳梗塞後の腸-門脈組織の炎症性シグネチャーを変化する			
執筆者			
Pinson MR, Bake S, Hurst DA, Samiya NT, Sohrabji F, Miranda RC.			
掲載誌			
iScience. 2023; 26(10):107920. doi: 10.1016/j.isci.2023.107920.			
キーワード			PMID:
出生前アルコール曝露 PAE、脳卒中、腸-門脈系組織、サイトカイン発現			37810225
要旨			
<p>目的: 出生前アルコール曝露 (PAE) で胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) の神経発達障害や成長障害を生じるが、FASD は脳の障害だけではなく、脳以外の発達性疾患の危険因子として認識されている。さらに、FASD 患者では青年期での疾患発症の増加が示されており、脳血管虚血性脳梗塞 (CIS) のような成人発症性疾患の応答での抵抗性に対する PAE の影響を理解することが重要である。PAE は成体齧歯類の CIS からの回復を障害する。しかし、これらの PAE の効果の機序は不明である。脳卒中の転帰で腸-脳軸の重要性が報告されており、さらに、脳卒中の後、腸では dysbiosis [腸内菌共生バランス失調] が生じる。本研究は PAE と腸-門脈系組織 (EPS) [腸から腸間膜脂肪組織 (MA) を介して肝臓へ血液を運搬する] 炎症との連関について検討した。</p> <p>方法: 雄性および雌性 Sprague-Dawley 系ラットを使用し、交配後、母親の妊娠 8 日目 (GD) からエタノール蒸気を 1 時間/日、12 日間、投与した (PAE)。出生仔は 5 ヶ月齢でエンドセリン-1 (ET-1) を脳室内投与し、片側中大脳動脈閉塞 (MCAo) モデルを作成した。MCAo 後 48 時間で行動障害を評価し、その後、血液、MA、肝臓、大脳半球を採取して解析を行った。サイトカインはマルチプレックス免疫アッセイ法で測定し、RNA の変化は RNA-seq 分析で解析した。</p> <p>結果: 脳卒中大脳半球で多くのサイトカイン発現の増加が見られた。一方、PAE 処置は、炎症促進性サイトカイン (IL-1α、IL-1β、IL-6、IL-12-P70、TNF-α) と走化性物質 (G-CSF、GM-CSF、Eotaxin) の発現を減少させた。非 MCAo ラット (nMCAo) の MA と肝臓の遺伝子発現で PAE による大きな変化は認められなかったが、nMCAo MA の RNA-seq 解析と Pathway analysis の結果は、PAE による TCA サイクル関連遺伝子の増加と rRNA プロセッシング関連遺伝子の減少を示した。また、nMCAo 肝臓のトランスクリプトーム解析は、PAE はネクロース関連遺伝子に影響を与えることを示し、PAE と炎症性ネクローシス関連遺伝子ネットワークとの間の相関が認められた。MCAo ラットで PAE は MA と肝臓の脳卒中応答遺伝子発現に影響を与え、脳梗塞への急性期脳サイトカイン炎症性応答を抑制した。また、PAE による MA と肝臓の遺伝子ネットワークの変化は脳卒中転帰の悪化と相関していた。梗塞後の神経機能は、B リンパ球分化と NF-κB 情報に関連した脂肪遺伝子ネットワークや肝臓炎症促進性遺伝子ネットワークと相関が見られた。</p> <p>結論: 本研究の結果は、脳卒中後、PAE は脳の炎症を抑制するが、しかし、EPS で炎症性シグネチャーを誘導することを示している。これらは、PAE は CIS のような成人発症性疾患へのサイトカイン応答を抑制し、脳卒中への MA と肝臓の応答を不適応な様式にリプログラミングすることを示唆している。</p>			