

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	23-284	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Activation of STING signaling aggravates chronic alcohol exposure-induced cognitive impairment by increasing neuroinflammation and mitochondrial apoptosis. STING 情報の活性化は神経炎症とミトコンドリアのアポトーシスを増加して慢性アルコール曝露で生じる認知機能障害を悪化させる			
執筆者			
Lin X, Li X, Li C, Wang H, Zou L, Pan J, Zhang X, He L, Rong X, Peng Y.			
掲載誌			
CNS Neurosci Ther. 2024; 30(3):e14689. doi: 10.1111/cns.14689.			
キーワード			PMID:
アルコール使用障害 AUD、STING、認知機能、アポトーシス、神経炎症			38516831
要旨			
<p>目的:慢性アルコール曝露は主として神経炎症とアポトーシス(Apot)が原因となる持続的な神経障害を生じる。インターフェロン遺伝子刺激因子(STING)[小胞体常在タンパク質]は細胞質DNA感知経路で不可欠なタンパク質であり、炎症や細胞死過程に関与している。STING情報経路の活性化は免疫疾患や感染、中枢神経系疾患の病理的变化に関与している。アルコールによるDNA損傷はアルコールで生じる脳細胞障害で働いている機序の一つである。しかし、アルコールによる脳損傷へのSTING情報経路の関与は不明である。本研究は、アルコール使用障害(AUD)でのSTING発現パターンと生化学的機能について検討した。</p> <p>方法:AUD患者から採取した血液試料とC57BL/6Jマウスを使用した。マウスの慢性アルコール曝露(CAE)はエタノール(5g/kg/日)を28日間経口投与して行った。処置後、マウスから血液と内側前頭前皮質(mPFC)を採取して解析を行った。<i>In vitro</i>の実験には、マウスから調製した初代神経細胞、マウスミクログリア細胞BV2、マウス神経細胞PC12を使用した。ヒトとマウスの血漿から調製した末梢循環無細胞ミトコンドリア(Mit)DNA(cf-mtDNA)と無細胞核DNA(cf-nDNA)はqPCR法で測定した。脳組織は免疫(蛍光)組織化学法で評価した。ApotはFICTアネキシンVを使用して、Mit膜電位はJC-1アッセイで測定した。マウスの感情状態と認知機能は行動試験(オープンフィールド試験、新奇物体認識試験、Y-迷路試験)で評価した。</p> <p>結果:AUD患者と慢性CAEマウスの血漿でcf-mtDNA[Mitの機能不全やApotで遊離]が増加し、また、CAEマウスのmPFCでSTING情報活性が増加していた(STING発現とリン酸化TBK1の増加)。BV2細胞とPC12細胞のアルコール曝露でSTING情報の活性化が生じ、BV2細胞では炎症応答(炎症促進性サイトカインの増加)が、PC12細胞ではMit機能不全とmtDNAの遊離、MitのApotが生じた。BV2細胞のアルコールによる変化はSTINGのRNA干渉(siRNA)で阻害され、一方、PC12細胞のSTING作動薬DMXAA処置はApotを悪化した。DMXAA投与は、CAEマウスmPFCで見られた認知機能障害、神経炎症、ミクログリア活性化、神経炎症、Mit Apotを悪化した。一方、STING阻害薬C-176投与はこれらに対して神経保護作用を生じた。</p> <p>結論:本研究の結果は、STINGがアルコールによる認知機能障害、神経炎症、神経Apotを仲介し、STING情報の活性化はアルコールによるmPFCでの炎症とMitのApotで重要な役割を果たしていることを示している。STINGはAUDの有望な治療標的であることが示唆される。</p>			