

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-740	24-264	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
The role of endothelial L-PGDS in the pro-angiogenic and anti-inflammatory effects of low-dose alcohol consumption. 低用量アルコール消費の血管新生促進効果と抗炎症効果における内皮 L-PGDS の役割		
執筆者		
Li J, Li C, Subedi U, Subedi P, Panchatcharam M, Sun H.		
掲載誌		
Cells. 2024 Dec; 13(23):2007. doi: 10.3390/cells13232007.		
キーワード		PMID:
低用量アルコール、L-PGDS、大脳皮質、血管新生、炎症、虚血性脳卒中		39682755
要旨		
<p>目的: 虚血性脳卒中は脳動脈の閉塞で生じ、酸素と栄養素の低下をもたらす脳組織の虚血性細胞死を導く。血管新生は生理的状态や虚血性脳卒中を含む病理的過程で生じ、虚血前の血管新生の促進は、脳虚血/再灌流(I/R)障害を低下する効果的な戦略であることが示唆されている。我々は、低用量のアルコール消費(LAC)が虚血性脳卒中後の脳血管新生を促進し、虚血後の初期炎症を抑制することを示した。一方、脳と心臓で豊富に発現しているリポカイン型プロスタグランジン D2 合成酵素(L-PGDS)の阻害で脳虚血後の梗塞サイズの増加が報告されている。我々は、LACが脳でのL-PGDS発現を増加することを示した。また、L-PGDSとその酵素的生成物が炎症と血管新生に関与していることが示唆されている。これらのことから、本研究は、LACの虚血性脳卒中防御効果における内皮L-PGDSの役割を検討した。</p> <p>方法: 内皮細胞(EC)特異的L-PGDS欠損(KO)マウスとC57BL/6Jマウス(WT)ならびにC57BL/6Jマウス培養脳微小血管内皮細胞(MBMVEC)を使用した。マウスへのエタノール処置は0.7 g/kg/日を8週間強制経口投与(LAC)して行った。I/R障害による変化は、90分間の一過性中大脳動脈閉塞(MCAO)と24時間の再灌流を行い、脳組織を免疫組織化学法とウエスタンブロット法で解析した。MBMVECの増殖はCell Counting Kit-8を使用して評価した。梗塞サイズはニッスル染色で測定した。</p> <p>結果: MBMVECへの低濃度エタノール慢性曝露(10 mM、2時間/日、7日間)(LAE)でL-PGDSの発現が上昇し、細胞増殖が増加した。MBMVECへの選択的L-PGDS阻害薬AT-56(1 μM)処置はLAEによる細胞増殖を阻止した。WTマウスのLAC処置で(非虚血)生理的状态および虚血性脳卒中後の脳血管新生が促進された(CD31発現と血管分岐数の増加)。さらに、LACは虚血後の炎症関連接着分子(ICAM-1とE-セレクチン)発現や好中球浸潤、ミクログリア活性化を阻害し、梗塞サイズを減少した。WTマウスへのAT-56(30 mg/kg/日、4週間)投与あるいはKOマウスで、LACによる脳血管新生促進効果と抗炎症効果が消失し、I/R障害に対するLACの神経保護効果が抑制された。</p> <p>結論: 本研究は、LACは内皮L-PGDSの発現増加を介して大脳皮質血管新生を促進し、虚血後炎症を抑制してI/R障害に対して脳を保護することを示した。本研究の結果は内皮L-PGDSは虚血性脳卒中に対するLACの血管新生促進効果と抗炎症効果で重要であることを示唆している。</p>		