

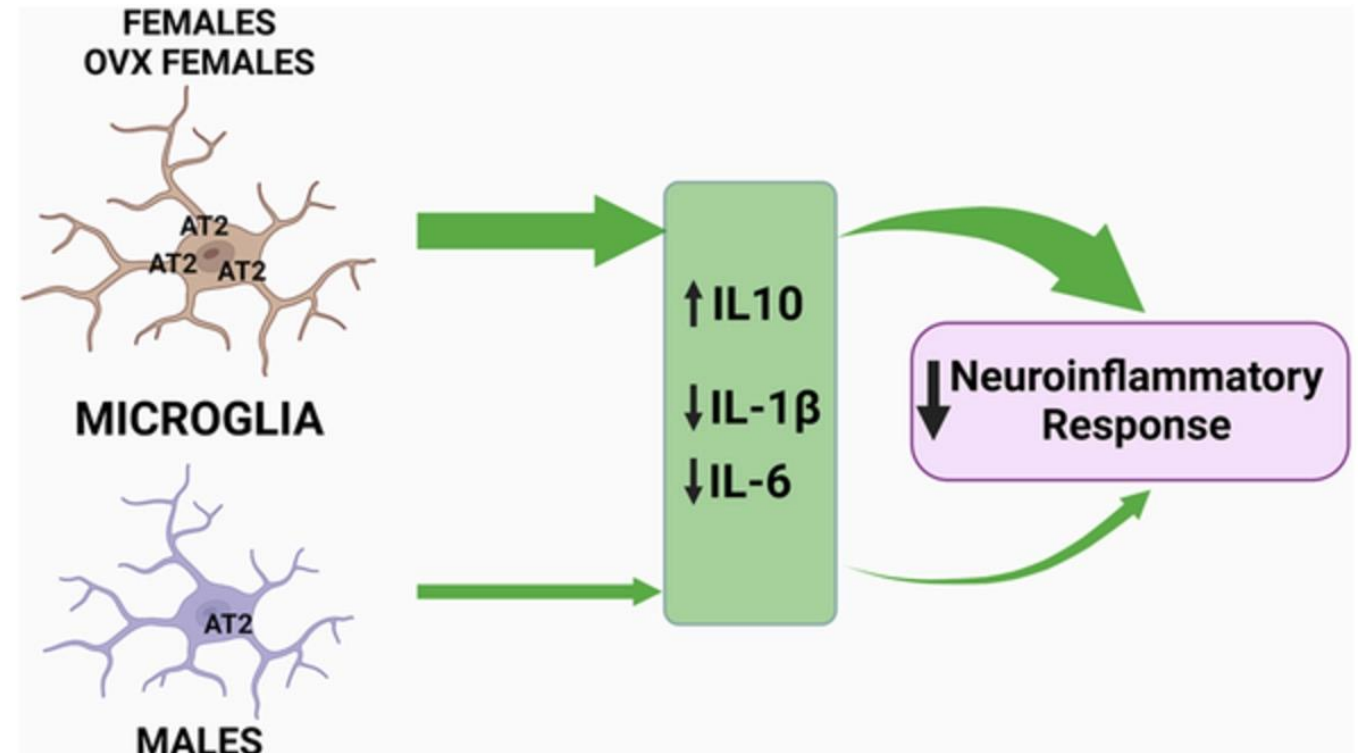
## Microglial angiotensin type 2 receptors mediate sex-specific expression of inflammatory cytokines independently of circulating estrogen

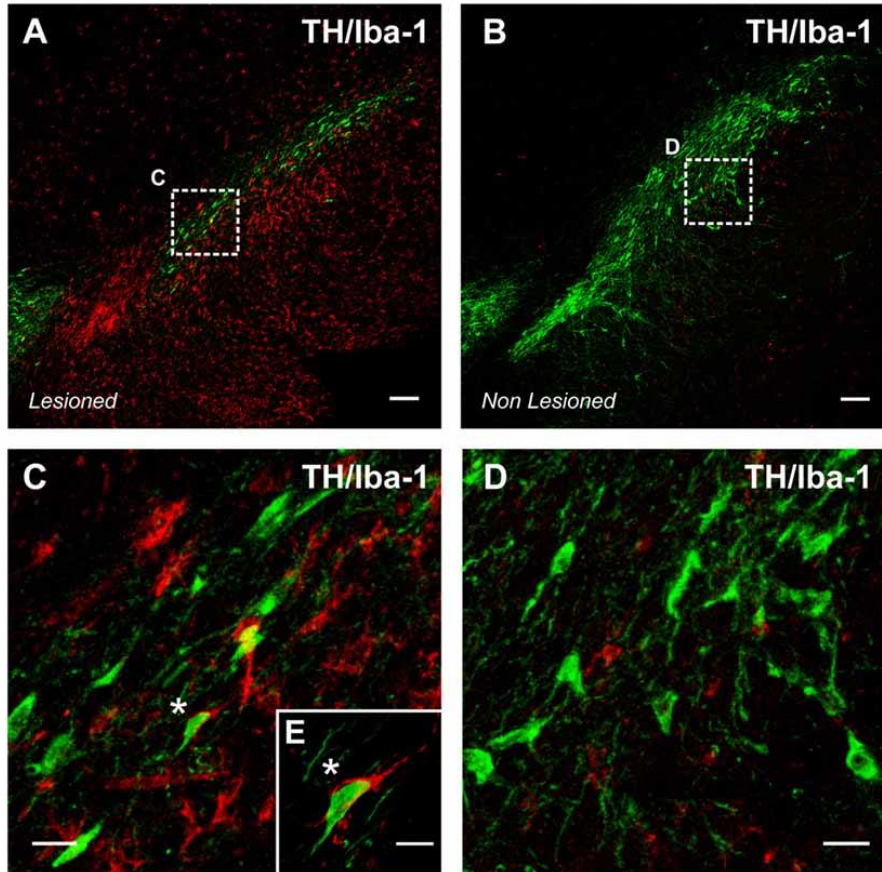
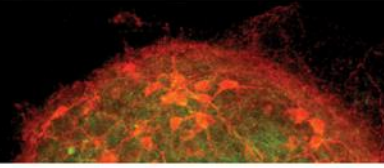
アンジオテンシンⅡタイプ2受容体は、ミクログリアにおけるサイトカイン発現の性差を、血液からのエストロゲンとは独立に制御する

First published: 09 August 2022 |  
<https://doi.org/10.1002/glia.24255>

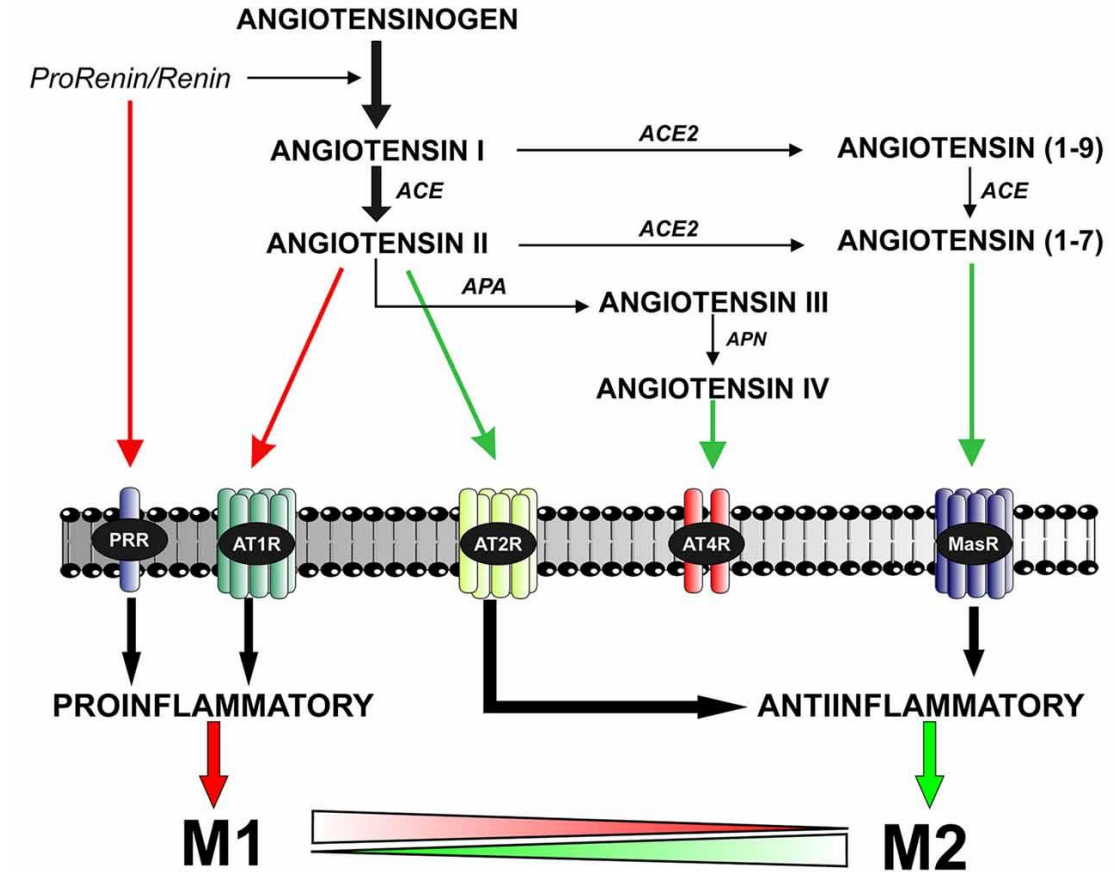
Pablo Garrido-Gil, Maria A. Pedrosa, ..., Ana I. Rodríguez-Pérez, Jose L. Labandeira-Garcia

*GLIA*





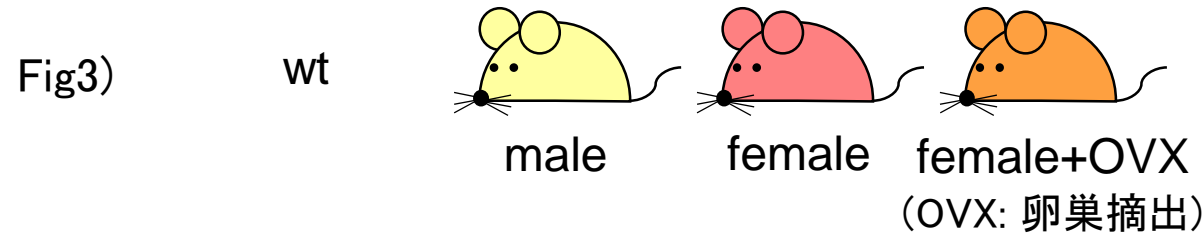
INTENSE MICROGLIAL ACTIVATION IN A DEGENERATING RAT SUBSTANTIA NIGRA



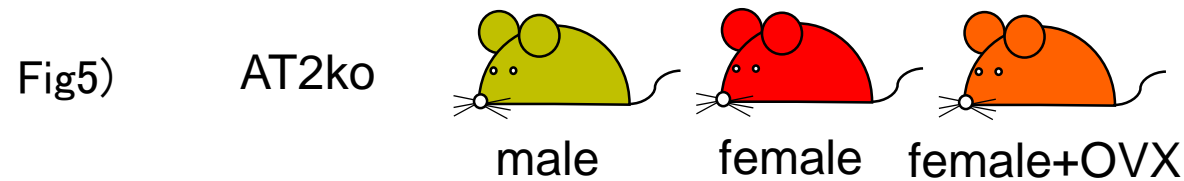
THE BRAIN RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM (RAS).

Age: Young adult (2-4-month-old)

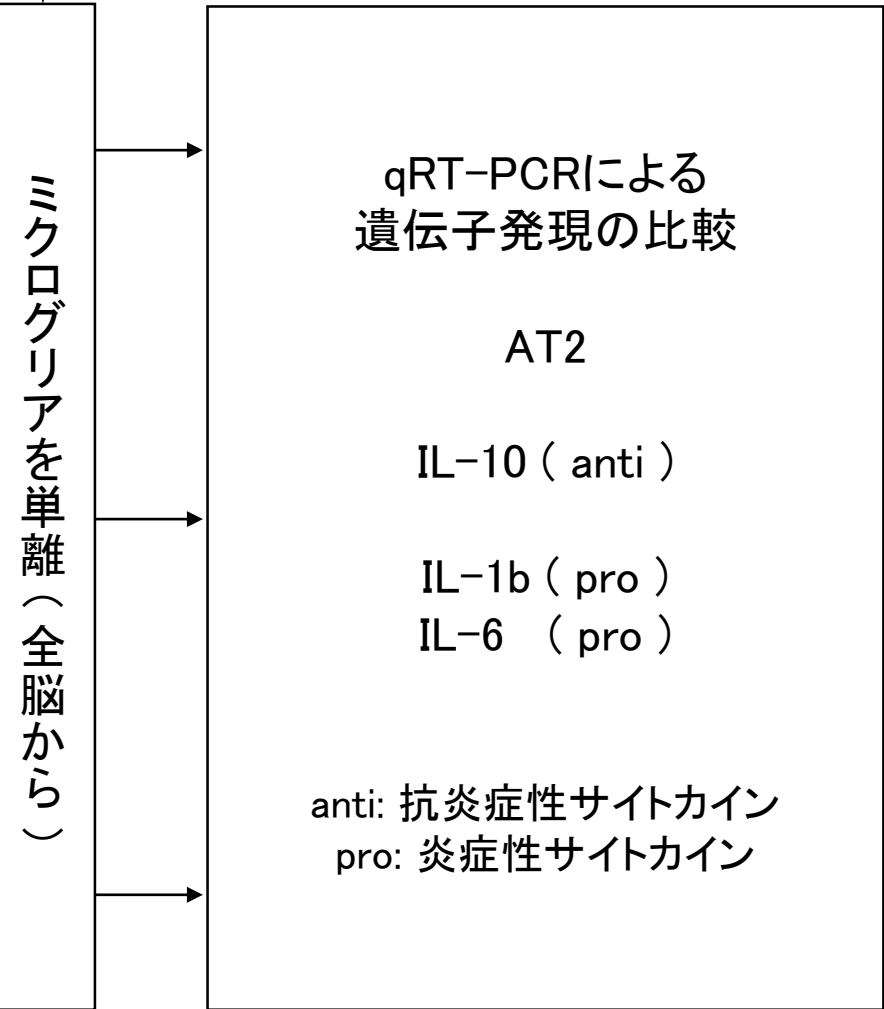
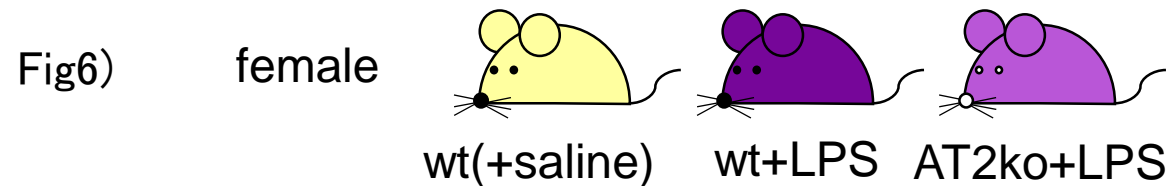
➤ AT2、ILs発現量に性差はあるか？



➤ ILs発現量の性差はAT2によるものか？



➤ AT2はLPS刺激時のILs発現変動を媒介するか？

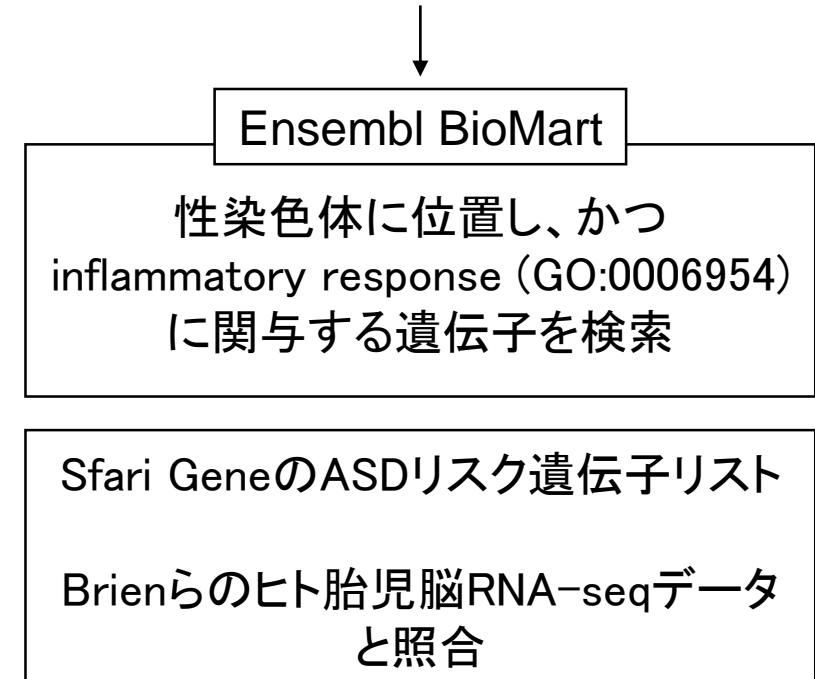


論文を読んで調べたこと① 性染色体に位置する炎症反応関連遺伝子と、ASDとの関連

No	Gene name	Gene description	Sfari	FBSeq*
1	<a href="#">TLR7</a>	toll like receptor 7		ns
2	<a href="#">TLR8</a>	toll like receptor 8		ns
3	<a href="#">TMSB4X</a>	thymosin beta 4 X-linked		ns
4	<a href="#">ACE2</a>	angiotensin converting enzyme 2		ns
5	<a href="#">CYBB</a>	cytochrome b-245 beta chain		ns
6	<a href="#">TIMP1</a>	TIMP metalloproteinase inhibitor 1		-
7	<a href="#">FOXP3</a>	forkhead box P3		ns
8	<a href="#">CXCR3</a>	C-X-C motif chemokine receptor 3		-
9	<a href="#">CYSLTR1</a>	cysteinyl leukotriene receptor 1		-
10	<a href="#">NOX1</a>	NADPH oxidase 1		ns
11	<a href="#">BTK</a>	Bruton tyrosine kinase		ns
12	<a href="#">PLP1</a>	proteolipid protein 1		ns
13	<a href="#">AGTR2</a>	angiotensin II receptor type 2	○	-
14	<a href="#">XIAP</a>	X-linked inhibitor of apoptosis		ns
15	<a href="#">CD40LG</a>	CD40 ligand		-
16	<a href="#">ABCD1</a>	ATP binding cassette subfamily D member 1		ns
17	<a href="#">IKBKG</a>	inhibitor of nuclear factor kappa B kinase regulatory subunit gamma		ns
18	<a href="#">F8</a>	coagulation factor VIII		ns
19	<a href="#">VAMP7</a>	vesicle associated membrane protein 7		ns

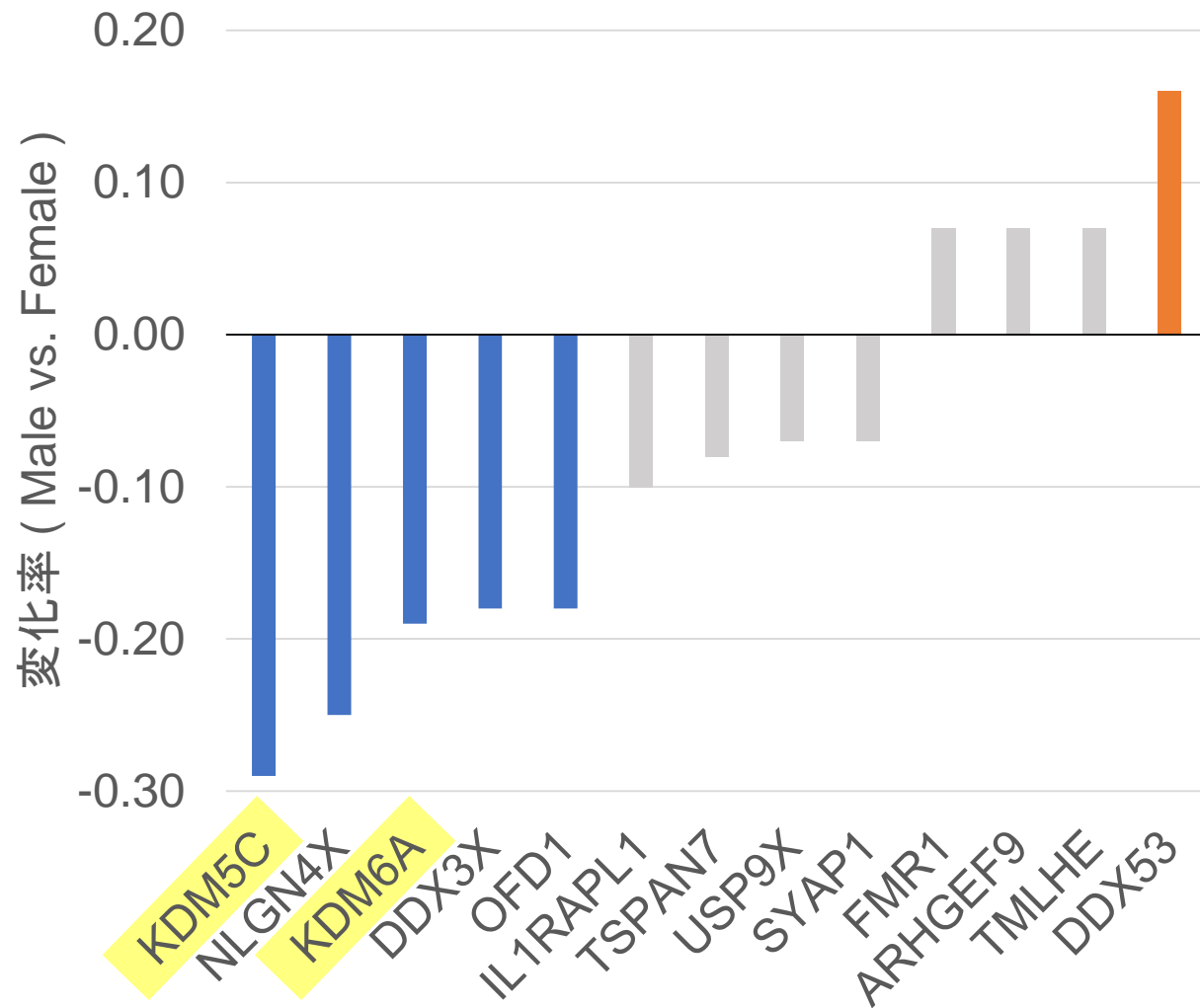
緑, ミクログリア特異的遺伝子 (Zeisel et al., 2015); 橙, レニン-アンジオテンシン系  
 \* Brien et al., bioRxiv, 2019 を参照 (ns, 性差無; -, 該当データ無)

“...it is known that a considerable number of immune-related genes are in the X chromosome,...”



AGTR2以外のX染色体遺伝子産物が、直接的に、胎生期脳内炎症の性差を媒介することで、ASD発症率の性差を生むとは考えにくい？

## 論文を読んで調べたこと② 性染色体に位置するASDリスク遺伝子と、炎症反応の関連性～性差に着目して～



Brien et al., bioRxiv, 2019 より作成

Sfari GeneのASDリスク遺伝子リスト  
に含まれる、X染色体遺伝子を検索  
(77遺伝子)

Brienらのヒト胎児脳RNA-seqデータ  
で有意な性差有りの遺伝子に絞込み  
(13遺伝子)

**ヒストン脱メチル化酵素KDM5C/6Aは、遺伝子発現をpro-inflammatoryな方向に制御する。**

新生マウス一次ミクログリアに、KDM5Cを導入すると、IRF4のプロモーター領域のH3K4me1/me3比が上昇し(発現低下)、IL-4の発現が抑制される。

KDM6Aを導入すると、IRF5のプロモーター領域のH3K27me1/me3比が上昇し(発現増加)、TNFaの発現が増強される。

(Qi et al., 2021)