

研究・調査報告書

報告書番号 3 1 8	担当 独立行政法人酒類総合研究所
題名 (原題/訳) Ethanol suppresses cytokine responses induced through Toll-like receptors as well as innate resistance to <i>Escherichia coli</i> in a mouse model for binge drinking. マウスの大量飲酒モデルにおいてエタノールは Toll-like receptor を介して誘導されるサイトカイン応答と <i>Escherichia coli</i> への先天的抵抗性を抑制する	
執筆者 Pruett SB, Zheng Q, Fan R, Matthews K, Schwab C.	
掲載誌 (番号又は発行年月日) Alcohol. 2004 Jun;33(2):147-55.	
キーワード エタノール、サイトカイン、Toll-like receptor、先天的抵抗性	
要 旨 <p> マウスにエタノールを 4~7g/kg 投与すると、Toll-like receptor (TLR) 3 のリガンドであるポリイノシン酸-ポリシチジル酸 (polyI:C) に応答したインターロイキン (IL) -12 やインターフェロン-α (IFN-α) の産生が抑制されることがわかっている。同様に、リポ多糖によるサイトカインやケモカインの TLR4 を介した誘導もエタノールによって抑制されることがわかっている。TLR3 や TLR4 が媒介するサイトカインやケモカイン産生へのエタノールの影響が他の TLR に対して見られるかどうかはまだ不明である。TLR の活性化は多くの病原体感染への先天的な抵抗性に重要であり、この活性化の阻害はエタノールの大量消費による感染に対する先天性免疫抑制を一部、説明しうると考えられる。TLR リガンドは免疫調製剤として臨床試験中である。もし、エタノールがこれらの TLR リガンドの効果を抑制するならば、治療効果に影響を及ぼすことが予想される。今回、TLR2/TLR6、TLR5、TLR7、TLR9 のそれぞれのリガンドである zymosanA、bacterial flagellin、R-848、CpG DNA をマウスでサイトカイン産生を誘導するのに用い、エタノール (6g/kg を経口投与) がサイトカイン産生に与える影響を調べた。細胞種が異なるとエタノールに対して異なった応答があるかもしれないので、サイトカインの測定は血清 (多くの異なった細胞種から産生されるサイトカインの指標)、腹腔洗浄液 (主に腹腔マクロファージが産生するサイトカインの指標) を用いて行った。エタノールは TLR リガンドで誘導し、血清や腹腔洗浄液で評価したサイトカイン濃度 (IL-6、IL-10、IL-12 p40) のうち、少なくとも 1 つに対して、顕著な影響を与えていた。血清や腹腔洗浄液のサイトカインは異なった細胞種から得られたものであり、エタノールによってサイトカイン産生が異なった影響を受けていることが示唆された。TLR 応答におけるエタノール誘導性の変化が感染に対する先天的抵抗性の抑制と関連があるかどうか調べるために、非病原性 <i>Escherichia coli</i> を用いた実験的腹膜炎モデルを作成した。この結果、ホストの <i>Escherichia coli</i> 腹膜炎に対する抵抗性が減少していることが明らかになった。このようにエタノールは TLR による反応を抑制し、感染に対する抵抗を弱めていることがマウスを用いた実験により、示唆された。 </p>	