

研究・調査報告書

報告書番号	担当
4 5 7	高崎健康福祉大学薬学部細胞生理化学研究室
題名 (原題/訳)	
Activation of protein tyrosine kinases and matrix metalloproteinases causes blood-brain barrier injury: Novel mechanism for neurodegeneration associated with alcohol abuse. チロシンキナーゼとマトリックスメタロプロテアーゼの活性化は血液脳関門の障害を生じる：アルコール乱用に関連した神経変性の新たな機序	
執筆者	
Haorah J, Schall K, Ramirez SH, Persidsky Y.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Glia. 56(1): 78-88 (2008)	
キーワード	
エタノール、血液脳関門、チロシンキナーゼ、マトリックスメタロプロテアーゼ	
要 旨	
<p>脳微小血管内皮細胞 (BMVEC) で構成されている血液脳関門 (BBB) は様々な分子や白血球の脳内外への通過を調節している。脳卒中患者では、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) の活性化と BBB に関係した基底膜 (BM) の変化が報告されている。慢性アルコール依存症は脳卒中発症の危険因子として知られているが、その仕組みはまだ良く分かっていない。我々は、エタノールによるチロシンキナーゼ (PTK) 系の活性化が MMPs の活性化を生じ、BBB の完全さの損失や BM 成分のコラーゲン IV の分解を引き起こすと仮定している。本研究はこの点について検討した。</p> <p>BMVEC にエタノールやアセトアルデヒド (AA) を 2 から 48 時間処置すると MMP-1、-2、-9 の活性は亢進し、MMPs の組織阻害因子である TIMP-1 と TIMP-2 のレベルは低下した。これらの効果はチロシンホスファターゼ活性には影響せず、PTK 依存的な様式であった。エタノール曝露後の PTK 活性の亢進は選択的な受容体型 PTK (IR/IGF1-R など) や非受容体型 PTK (c-Src キナーゼ、FAK) のリン酸化タンパク質の増加と相関していた。MMPs 活性やタンパク質レベルでの亢進はコラーゲン IV レベルの減少と対応し、これらの効果はエタノール代謝拮抗剤 (4MP) や MMP-2、-9 あるいは PTK によって回復した。BBB のモデルとしてヒト BMVEC の集合を使用した実験から、エタノール/AA は PTK や MMPs の活性化を介して、関門の堅固さを低下させ、透過性や BBB での単球の通過を亢進させることが分かった。</p> <p>本研究の結果は、アルコールによる BBB の障害は MMPs や BM タンパク質の崩壊によって生じることを示唆し、アルコールは脳卒中や神経炎のような神経性疾患に対する合併的因子として働くと考えられる。さらに、予備の実験結果は、ヒトアストロサイトはエタノール曝露後、高いレベルの MMP-1 や MMP-9 を分泌することを示し、エタノールによるグリア細胞の活性化と BM 崩壊や BBB 損傷との関連が示唆される。本研究の結果は、脳に対するアルコールの多面的な効果を理解し新しい治療的処置の発達に役立つものと考えられる。</p>	