

## 研究・調査報告書

報告書番号	担当
578	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)	
Critical role of TLR4 response in the activation of microglia induced by ethanol. エタノールによるミクログリアの活性化における TLR4 応答の重要な役割	
執筆者	
Fernandez-Lizarbe S, Pascual M, Guerri C.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
J Immunol. 183(7): 4733-4744 (2009)	
キーワード	
エタノール、神経炎症的障害、TLR、炎症メディエーター、神経細胞死	
要旨	
<p>ミクログリア細胞は脳での主要な免疫エフェクター細胞であり、様々な神経、病的疾病に関連した神経炎症過程で中心的な役割を果たしている。アルコール消費が脳の障害を導くことは知られているが、その神経病理的過程は良く分かっていない。我々は、以前、エタノールは IL-1R1/TLR4 受容体に関連した炎症メディエーターや情報伝達経路を増強することで炎症過程を亢進することを示唆した。この研究では、エタノールは TLR (Toll-like receptor) 4 応答を刺激することでミクログリアの活性化を引き起こすかどうか、そして、この応答が神経細胞死を生じ、エタノールによる神経炎症的障害に関連するかどうか検討した。この研究で、エタノールはミクログリアを活性化し、ファゴサイトーシスを引き起こし、炎症メディエーターやサイトカインを産生して大脳皮質神経の細胞死を生じる NF-<math>\kappa</math>B、MAPK 類、MyD88 非依存性経路を刺激することを示す。</p> <p>TLR4 欠損マウス (TLR4 (-/-)) のミクログリアでは、エタノールによる炎症応答は完全に消失し、このことは TLR4 がミクログリアの活性化と神経細胞死に関与していることを示している。ミクログリアを用いた <i>in vitro</i> での知見と一致して、TLR4 が正常に発現しているマウスの大脳皮質で、急性エタノール投与はミクログリアの活性化を生じる。しかし、この現象は TLR4 欠損マウスでは見られなかった。</p> <p>本研究の結果は、エタノールがミクログリアを活性化する際、TLR4 応答が重要な役割を果たしていることを初めて示したことだけでなく、エタノールによる神経炎症的な障害の基礎的機序に新たな考えをもたらすものである。</p>	