

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-740	12-208	高崎健康福祉大学
<p>題名(原題/訳)</p> <p>The mechanisms of cerebral vascular dysfunction and neuroinflammation by MMP-mediated degradation of VEGFR-2 in alcohol ingestion. アルコール摂取で生じる MMP 仲介性 VEGFR-2 分解による大脳血管障害と神経炎症の機序</p>		
<p>執筆者</p> <p>Abdul Muneer PM, Alikunju S, Szlachetka AM, Haorah J.</p>		
<p>掲載誌</p> <p>Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32(5):1167-77.</p>		
<p>キーワード</p> <p>アルコール、マトリックスメタロプロテアーゼ、血液脳関門、血管内皮細胞増殖因子受容体</p>		
<p>要 旨</p> <p>目的:マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)はタンパク質分解酵素の一種であり、コラーゲンやプロテオグリカンなどの細胞外マトリックスや細胞表面に発現するタンパク質の分解、生理活性物質のプロセッシングなどの作用を持つ。MMP の活性化で生じる血液-脳関門(BBB)の機能障害は、血管性や神経性疾患の原因の一つとなっている。この研究は、アルコール乱用で生じる脳血管炎症性疾患の要因として、アルコールによる MMP の活性変化と BBB の障害について検討した。</p> <p>方法:ヒト脳血管内皮細胞と慢性アルコール投与動物を用いた。MMP-3 と MMP-9 の酵素活性、タンパク質発現およびそのレベルについて、プロテインアレイ解析、酵素電気泳動法、免疫蛍光抗体法、ウェスタンブロット法で測定した。BBB 機能は色素透過性、単球の接着や浸潤、経内皮電気抵抗から評価した。</p> <p>結果:アルコールによって MMP-3/9 の活性化を介した VEGFR(血管内皮細胞増殖因子受容体)-2 とオクルーディン、クローディン-5、ZO-1 などの BBB タンパク質の分解が起こり、毛細血管内皮の破壊と BBB の漏洩が生じた。BBB の障害は、色素透過性の亢進、Fluo-3/カルセイン-AM-標識化単球の接着や浸潤、経内皮電気抵抗の減少でも確認された。アルコールによる MMP-3/9 を介した内皮 VEGFR-2 の分解の結果、細胞および血清 VEGF(血管内皮細胞成長因子)-A レベルは上昇した。VEGF-A レベルの上昇を伴った VEGFR-2 の分解は、カスパーゼ-1 の活性化と IL-1β 遊離によるアポトーシスと神経炎症をもたらした。また、MMP、VEGFR-2、カスパーゼ-1 各々の阻害薬は観察された変化を抑制した。</p> <p>結論:アルコール誘導性 MMP 活性化が、VEGFR-2 タンパク質の分解とカスパーゼ-1 の活性化や IL-1β 遊離を介した BBB の機能障害の機序となっている。VEGF-誘導性 MMP-3/9 の活性化を標的とする治療はアルコール乱用に伴う血管炎症性疾患を阻止する新たな手段となる。</p>		