

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-900	13-226	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
<p>Chronic alcohol-induced microRNA-155 contributes to neuroinflammation in a TLR4-dependent manner in mice. マウスにおける慢性アルコールによるマイクロ RNA-155 の誘導は TLR4 に依存した様式で神経炎症に関与している</p>		
執筆者		
Lippai D, Bala S, Csak T, Kurt-Jones EA, Szabo G.		
掲載誌		
PLoS One. 2013 ;8(8):e70945. doi: 10.1371/journal.pone.0070945. eCollection 2013.		
キーワード		PMID:
アルコール、神経炎症、マイクロ RNA-155、TLR4		23951048
要旨		
<p>目的: アルコールは脳で部分的に自然免疫応答を介して神経炎症と神経変性を生じる。アルコールによる神経炎症は、炎症促進性サイトカインとケモカイン (TNFα、MCP1、IL-1β) で媒介されており、Toll 様受容体-4 (TLR4) 系による NF-κB の活性化が神経炎症の発生に関与する。近年、マイクロ RNA (miRNA) が、アルツハイマー病や神経ウイルス感染の発症に関与していることが示されている。miRNA は小分子の非翻訳性 RNA で、翻訳の抑制や mRNA の分解を介して転写後の遺伝子発現を調節して発達、分化、自然免疫、獲得免疫のような様々な生物的過程に関与している。その中で、miR-155 は炎症状態や悪性の細胞増殖において重要な役割を果たしており、多発性硬化症や脳虚血モデルの脳で発現が上昇している。miR-155 の標的の多くは、アポトーシスの促進、炎症の抑制あるいは促進に関与しているタンパク質で、miR-155 は TLR 刺激後の免疫細胞での主要な炎症調節因子である。本研究は、アルコールによる神経炎症での miR-155 の役割を検討した。</p> <p>方法: miR-155 欠損あるいは TLR4 欠損 C75BL/6J マウス(対照には正常 WT マウス)を用い、エタノール (5% v/v) を 5 週間、液体飼料で与えた。マウス脳から小脳あるいはミクログリアを採取し、TNFα、MCP1、IL-1β の mRNA、miRNA は定量 PCR で、タンパク質発現は ELISA、NFκB とリン酸化 p65 タンパク質はウエスタンブロットと電気泳動移動度シフトアッセイで測定した。初代培養マクログリアの miR-155 はリポ多糖とエタノール刺激の後、測定した。</p> <p>結果: 慢性エタノール処置はマウスの小脳での miR-155 と miR-132 の発現を上昇した。miR-155 の欠損は、アルコールによる TNFα と MCP1 のタンパク質発現、TNFα、MCP1、IL-1β 前駆体、カスパーゼ-3 前駆体の mRNA 発現の増加を阻止した。アルコールによって、WT の NFκB は活性化されたが、miR-155 欠損マウスでは活性化が見られなかった。しかし、WT マウスでのアルコールによる小脳カスパーゼ-3 活性と IL-1β レベルの上昇は、miR-155 欠損マウスでも同じ程度観察された。アルコール投与による miR-155 の誘導は、TLR4 欠損マウスで阻止された。また、アルコールで生じる NFκB の活性化 (p65 のリン酸化で測定) と神経炎症は、TLR4 欠損マウスで低下した。初代培養マクログリアでのリポ多糖による TLR4 刺激で miR-155 は増加した。</p> <p>結論: 慢性アルコール投与は小脳 miR-155 を TLR4 に依存した様式で増加する。アルコールによる miR-155 の誘導は TNFα と MCP1 の発現を調節するが、神経炎症でのカスパーゼ依存性 IL-1β の増加には関与していない。miR-155 の抑制はアルコールによる神経炎症の改善で治療的役割を持つと思われる。</p>		