

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	13-242	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
Increased receptor for advanced glycation end product expression in the human alcoholic prefrontal cortex is linked to adolescent drinking. ヒトアルコール依存症者前頭前皮質において終末糖化産物受容体の発現上昇は青年期での飲酒とは関連している			
執筆者			
Vetreno RP, Qin L, Crews FT.			
掲載誌			
Neurobiol Dis. 2013; 59:52-62. doi: 10.1016/j.nbd.2013.07.002.			
キーワード			PMID:
エタノール、アルコール依存症、神経免疫、終末糖化産物受容体(RAGE)			23867237
要旨			
<p>目的: 青年期には衝動的で危険を顧みない行動をすることが多いが、そのような行動も前頭前皮質と実行機能の成熟に伴って低下してくる。ヒトでは、13 から 15 歳で初めて飲酒した年齢層や、他の年齢より青年期での多量飲酒によってアルコール依存症発症の危険性が著しく上昇することが知られている。先に我々は、アルコール依存症では神経免疫関連遺伝子 (high-mobility group box 1 (HMGB1)、Toll 様受容体 (TLR) 2、TLR3、TLR4) の発現が上昇していることを見出した。脳で、終末糖化産物受容体 (RAGE) は神経発達と神経病理に重要な関与をしている。本研究は、青年期での多量飲酒が RAGE と TLR4、およびその内因性刺激物質である HMGB1 を増加するかどうか検討した。</p> <p>方法: アルコール依存症者 (14~29 歳) 死後脳切片と Wistar 系ラットを使用した。ラットは青年期に相当する出生後 (P) 25-55 日で、エタノール (5.0 kg/kg) を胃内投与 (投与 2 日間-非投与 2 日間) し、前頭前皮質切片ならびに試料を調製した。RAGE と TLR4 のタンパク質および mRNA 発現は、免疫組織化学、ウェスタンブロット法、RT-PCR 法で測定した。炎症性サイトカイン (TNF-α、IL-1β、MCP-1)、NADPH 酸化酵素 (NOX2) とシクロオキシゲナーゼ (COX2)、RAGE のリガンド (S100 カルシウム結合タンパク質 B (100β)、フィブロネクチン (Fbn)、MyD88) の発現は RT-PCR 法で測定した。</p> <p>結果: アルコール依存症者死後脳の眼窩前頭皮質 (OFC) 切片で RAGE の発現上昇が見られ、タンパク質および mRNA 発現も上昇していた。さらに、飲酒開始年齢と RAGE、TLR4、HMGB1 での発現の上昇が相関していた。青年期モデルラット (AR) の前頭前皮質で、P56 から若年成体に相当する P80 にかけて年齢に相関した RAGE の低下が見られた。AR でのエタノール処置 (AIE) は P56 での RAGE の発現に影響しなかったが、一方、若年成体ラット (P80) 前頭前皮質の RAGE は上昇していた。さらに、AIE は P56 での TLR4 と HMGB1 発現を上昇し、この上昇は P80 まで持続して観察された。若年成体ラットの前頭前皮質では、炎症促進性サイトカイン (TNF-α、MCP-1)、炎症促進性オキシダーゼ (NOX2、COX2)、RAGE リガンド (100β、Fbn、MyD88) の mRNA 発現は上昇した。</p> <p>結論: 本研究のヒト死後脳とモデルラットの結果は、早い飲酒開始年齢は RAGE/TLR4-HMGB1 系とその他の神経免疫関連遺伝子の発現を増強し、その亢進は若年成体期まで持続することを示唆している。このような、青年期の多量飲酒で生じる変化はアルコール依存症や神経炎症を伴った他の脳疾患発症の危険性を上昇させると考えられる。</p>			