

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	13-252	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>		
TLR4 mediates the impairment of ubiquitin-proteasome and autophagy-lysosome pathways induced by ethanol treatment in brain. Toll 様受容体 4 (TLR4) は脳でエタノール処置によるユビキチン-プロテソーム系とオートファジー-リソソーム系の障害を仲介している		
<b>執筆者</b>		
Pla A, Pascual M, Renau-Piqueras J, Guerri C.		
<b>掲載誌</b>		
Cell Death Dis. 2014; 5:e1066. doi: 10.1038/cddis.2014.46.		
<b>キーワード</b>		<b>PMID:</b>
エタノール、TLR4、脳障害、ユビキチン-プロテソーム系、オートファジー-リソソーム系		24556681
<b>要 旨</b>		
<p><b>目的:</b> 細胞内のタンパク質分解は細胞恒常性を維持する上で重要であり、細胞周期調節、転写調節、情報伝達、抗原提示、タンパク質代謝回転など、細胞にとって必須の課程に影響を与える。タンパク質分解過程の失調は、神経変性や自然免疫応答、アルコール肝毒性などに関与していることが示されている。アルコールは神経毒性物質であり、その乱用は脳の障害や神経変性を生じる。我々は、エタノールは脳の自然免疫系と Toll 様受容体 4 (TLR4) の活性化を介して、神経膠症(神経組織病変部における星状膠細胞の増生)やサイトカイン産生、神経炎症、脳障害を引き起こすことを示した。しかし、タンパク質分解系であるユビキチン-プロテアソーム系 (UPS) やオートファジー-リソソーム系 (ALP) がエタノールによる脳障害に関与しているかどうか、また、TLR4 応答がタンパク質分解過程に影響を与えるかどうかは不明である。本研究は、これらについて検討を加えた。</p> <p><b>方法:</b> 雄性 C57BL/6 (対照: WT) および TLR4 欠損 (KO) マウスを使用した。エタノールは 10% (v/v) で 4 ヶ月投与した。マウス大脳皮質の UPS 構成・関連タンパク質 (20S, <math>\beta</math>1, <math>\beta</math>2, <math>\beta</math>5, PA28) と ALP 構成・関連タンパク質 (ATG5, ATG12, カテプシン B, p62, LC3) の発現はウエスタンブロット法で、その mRNA 発現は RT-PCR 法で、プロテオソーム活性は蛍光基質を用いて蛍光法で、サイトカインレベルは ELISA 法で測定した。</p> <p><b>結果:</b> WT マウスへの慢性エタノール処置は、免疫の活性化と関連するプロテアソームタンパク質である <math>\beta</math>2i, <math>\beta</math>5i, PA28<math>\alpha</math> の発現増加を介して、大脳皮質でポリユビキチン化タンパク質の蓄積を生じ、免疫プロテアソーム活性を亢進させた。しかし、通常のプロテアソームタンパク質の <math>\beta</math>2 と <math>\beta</math>5 は減少した。また、エタノール処置は TNF-<math>\alpha</math> と IFN-<math>\gamma</math> レベルを増加させた。一方、エタノールは mTOR のリン酸化を亢進し、ATG5, ATG12, カテプシン B, P62, LC3 の発現を低下させて ALP を抑制し、オートファゴソーム排除の障害を反映してオートファジー空胞の体積密度を増加した。WT マウスで生じたエタノールによるタンパク質分解系での変化は、TLR4-KO マウスでは認められなかった。</p> <p><b>結論:</b> 本研究は、これまでで初めて、マウスへの慢性エタノール処置は大脳皮質のタンパク質分解の障害(免疫プロテアソームの活性化と神経炎症の亢進およびこれらによる脳障害の発症)を生じ、タンパク質の蓄積や凝集を導くこと、ならびに、それらの障害には TLR4 が関与していることを示した。これらの結果は、エタノール乱用による脳障害の機序を理解するための手だてとなる。</p>		