

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-139	B-210	14-213	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
LPS or ethanol triggers clathrin- and rafts/caveolae-dependent endocytosis of TLR4 in cortical astrocytes. 皮質アストロサイトでリポ多糖やエタノールはTLR4のクラスリン依存性およびラフト/カベオラ依存性細胞内取込みを引き起こす			
執筆者			
Pascual-Lucas M, Fernandez-Lizarbe S, Montesinos J, Guerri C.			
掲載誌			
J Neurochem. 2014; 129(3):448-62. doi: 10.1111/jnc.12639.			
キーワード			PMID:
アルコール、自然免疫機構、TLR4、神経炎症			24345077
要旨			
<p>目的: グリア細胞での Toll 様受容体 4 (TLR4) の活性化と情報伝達は、神経疾患やアルコールによる脳障害で重大な働きをしている。TLR4 はリポ多糖 (LPS) を認識し、異なったアダプター蛋白質を利用して、2 つの異なる経路、MyD88 依存性経路と TIR ドメイン含有アダプター分子誘導性インターフェロン-β (TRIF) 経路、による情報伝達を引き起こす。しかし、エタノールによる TLR4 情報伝達の刺激が受容体の内部移行や輸送と関連しているのか、TLR4 情報の産生にはどの細胞内取込み経路が使用されているのか分かっていない。本研究はこの点について検証した。</p> <p>方法: Wistar ラットの胎生 21 日または新生仔から皮質アストロサイトを調製し、培養した。mRNA は定量 RT-PCR 法で、蛋白質はウエスタンブロット法で、TLR4 の細胞内分布は、GFP 標識 TLR4 (TLR4^{GFP}) と組織免疫および共焦点顕微鏡を使用して検討した。</p> <p>結果: TLR4^{GFP} をアストロサイトへ過剰発現させ、LPS またはエタノール刺激後の TLR4 細胞内分布を解析した結果、TLR4 はクラスリンとカベオラ細胞内取込み経路のマーカーと共局在しており、また、この取込みは膜融合で重要な働きをしている GTPase ダイナミンに依存的であった。クラスリン取込み経路の阻害剤クロルプロマジンと、ラフト/カベオラ取込み経路の阻害剤フィリピンによる解析では、TRIF 依存情報伝達はクラスリン経路によって、一方、MyD88-依存経路及び TRIF-依存情報伝達は、ラフト/カベオラ経路によることが示された。さらに、免疫蛍光組織解析から、脂質ラフトとクラスリンは TLR4 の適切な細胞内移行のために協調して働いていることが示唆された。エタノールは、LPS と類似の細胞内取込み経路を活性化した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、エタノールや LPS はカベオラとクラスリン依存性の TLR4 細胞内取込み経路を刺激することを示し、神経炎症や脳障害の機序に関連する皮質アストロサイトの TLR4 情報伝達に関する LPS またはエタノールの効果について新たな知見を示した。クラスリンは TLR4 の細胞内移行に関与し、一方、膜微小ドメインのカベオリン-1/脂質ラフトは TLR4 情報伝達に必要とされる。エタノールの TLR4 情報に対する効果は、神経炎症に関係すると考えられる。</p>			