

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-139		14-231	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
Moderate alcohol induces stress proteins HSF1 and hsp70 and inhibits proinflammatory cytokines resulting in endotoxin tolerance. 中用量のアルコールはストレスタンパク質 HSF1 と hsp70 を誘導し炎症誘発性サイトカインを阻害してエンドトキシン耐性を生じる			
執筆者			
Muralidharan S, Ambade A, Fulham MA, Deshpande J, Catalano D, Mandrekar P.			
掲載誌			
J Immunol. 2014; 193(4):1975-87. doi: 10.4049/jimmunol.1303468.			
キーワード			PMID:
アルコール、自然免疫、エンドトキシン耐性、HSF1、hsp70、炎症性サイトカイン			25024384
要旨			
<p>目的: 単核球とマクロファージは宿主防御の初めに働く代表的細胞であり、自然免疫応答を活性化する中心的な役割を担っている。感染によって、病原体は Toll 様受容体 (TLR) で認識され、TLR の下流の情報が自然免疫細胞の活性化と機能で重要である。TLR4 の刺激後、下流に位置する MyD88 依存性情報は、NFκB による炎症性サイトカイン (TNF-α、IL-1β、IL-6) の転写を活性化する。一方、高用量あるいは中用量のアルコール曝露は、宿主防御を障害し、自然免疫応答を損なうことで感染感受性を上昇させる。しかし、アルコールが仲介する免疫抑制の分子機序については良く分かっていない。先に我々は、齧歯類のマクロファージ (MΦ) で、中用量のアルコールが HSF1 を活性化し、hsp70 を誘導することを示した。本研究は、細胞ストレスタンパク質 HSF1 と hsp70 が、アルコールによる TLR4/MyD88 経路の阻害で果たしている役割について検討した。</p> <p>方法: アルコール乱用がなく、週の飲酒が 6 ドリンク (1 ドリンク: アルコール 14 g) 以下の健康な男女 (16-60 歳) を被験者とした。全ての被験者は、48-72 時間完全な断酒状態であった。被験者末梢血から単核球を調製した。MΦ を用いた実験では、RAW264.7 MΦ を使用した。単核球と MΦ は LPS とエタノール (25、50 mM) で刺激し、各測定に供した。HSF1 と hsp70 の誘導は、細胞を 42° C で 45 分間刺激して行った。mRNA は定量的 PCR 法で、タンパク質レベルは ELISA 法とウエスタンブロット法で、転写因子の活性は Chip 法とルシフェラーゼ試験法で測定した。</p> <p>結果: アルコール曝露は、ヒト単核球と RAW264.7 MΦ の転写因子 HSF1 の mRNA 発現と DNA 結合活性を誘導した。さらに、単核球で、HSF1 標的遺伝子である hsp70 の mRNA とタンパク質は発現はアルコールで上昇した。単核球と MΦ の in vitro での中用量のアルコール処置は、LPS 刺激性 NFκB プロモーター活性とその下流の TNF-α、IL-6、IL-1β 産生を低下させ、エンドトキシン耐性 (ETT) [自然免疫の一部で、エンドトキシン (リポ多糖) にあらかじめ曝露されていると、その後の曝露に対する宿主応答が低下すること現象] が観察された。機序の解析は、MΦ でアルコールは早い段階で TNF-α プロモーターへの HSF1 の結合を導き、転写抑制と TNF-α 発現の低下を生じることを示している。さらに、アルコール処置 MΦ で hsp70 と NFκB サブユニット p50 と会合は、その後の NFκB の活性化の減少と相関していた。MΦ で過剰発現させた hsp70 は、LPS による NFκB プロモーター活性を阻害し、このことはアルコールによる免疫抑制作用には hsp70 が関与していることを示唆している。HSF1 と hsp70 を RNA 干渉で抑制した MΦ では、アルコールによる ETT は消失し、hsp70 と HSF1 との直接的クロストークが確認された。</p> <p>結論: 本研究の結果は、アルコールによる HSF1 の活性化と hsp70 の誘導は TLR4-MyD88 情報を阻害し、このことでアルコールによる ETT が生じることを示唆している。アルコールによる ETT で関与しているストレスタンパク質と TLR4 情報分子とのクロストークを解明することは、アルコール乱用治療の新たな治療機序を提示するものと考えられる。</p>			