

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	16-205	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Autophagy constitutes a protective mechanism against ethanol toxicity in mouse astrocytes and neurons. オートファジーはマウス星状細胞と神経でのエタノール毒性に対する防御機構を構成している		
執筆者		
Pla A, Pascual M, Guerri C.		
掲載誌		
PLoS One. 2016; 11(4):e0153097. doi: 10.1371/journal.pone.0153097. eCollection 2016.		
キーワード		PMID:
エタノール、オートファジー、リソソーム、TLR4、星状細胞、炎症		27070930
要旨		
<p>目的: エタノールは、Toll 様受容体 4 (TLR4) 情報伝達の活性化を介してグリア細胞の炎症過程を導き、脳の障害や神経変性を生じる。近年の研究は、タンパク分解経路が神経変性やアルコール性肝疾患に関与していることを示している。オートファジー (Apg) は、オートファゴソーム-リソソーム経路 (ALP) を介して細胞質内成分の分解に関与する異化過程であり、細胞を栄養状態の変化に適応させ、その恒常性を維持するために、過剰な、あるいは障害された細胞小器官の排除を促進する。我々は、慢性エタノール摂取でタンパク質分解過程が変化することを示したが、Apg に与えるエタノールの効果の詳細は不明なままである。本研究は、この点について検討した。</p> <p>方法: C57BL/6 マウスで TLR4 欠損 (<i>TLR4^{-/-}</i>) マウスを作成し、対照 (WT) および (<i>TLR4^{-/-}</i>) マウスの大脳皮質から星状細胞と神経細胞を調製して実験に使用した。リソソーム (Lys) の pH は FITC-デキストランを用いて、リソソーム量は Lysotracker Red DND-99 [リソソームマーカー] を用いて測定した。Apg 関連タンパク質はウエスタンブロット法で、細胞の状態は免疫蛍光法、電子顕微鏡、フローサイトメトリー法で解析した。</p> <p>結果: WT 星状細胞へのエタノール (50 mM, 24 時間) 曝露で、Apg 関連タンパク質 (ATG12, LC3-II, CTSB) の発現と Lys 量は増加した。これらの変化には、Lys pH の上昇 [Lys での細胞質物質の取り込みを反映する] と Apg の阻害物質である mTOR のリン酸化 [活性化を示す] の低下、ならびに Apg 誘導タンパク質のベクリン 1 と ULK1 の活性化が伴っていた。一方、TLR4^{-/-} マウス星状細胞では、エタノールによるこれらの変化は認められなかった。WT 星状細胞のエタノール曝露で、炎症仲介物質である iNOS と COX-2 の発現が上昇した。また、阻害物質 (ワートマニン、パフィロマイシン) による Apg の阻止で、細胞の炎症と細胞死が増加した。神経細胞では、反対に、エタノールは Apg 経路の活性化を抑制し、細胞死が誘導されたが、これらの変化は Apg 活性化物質 (ラパマイシン) で部分的に回復した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、ALP はエタノールによる星状細胞障害に対して TLR4 に依存した様式で防御的に働いていることを示している。一方、神経細胞でのエタノールによる Apg の低下は、神経細胞のエタノール効果への感受性の高さを反映していると考えられる。神経細胞-グリア細胞相互作用は神経細胞が正常な機能を維持し、生存することで重要であり、Apg による神経防御機構のさらなる研究が期待される。</p>		