

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	16-251	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>			
Microglial-derived miRNA let-7 and HMGB1 contribute to ethanol-induced neurotoxicity via TLR7. ミクログリア由来 miRNA の let-7 と HMGB1 はエタノールによる TLR7 を介した神経毒性の発生に貢献している			
<b>執筆者</b>			
Coleman LG Jr, Zou J, Crews FT.			
<b>掲載誌</b>			
J Neuroinflammation. 2017;14(1):22. doi: 10.1186/s12974-017-0799-4.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
アルコール、神経変性、Toll 様受容体 7、微小胞、HMGB1、マイクロ RNA、let-7			28118842
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> Toll 様受容体 (TLR) 情報伝達は、神経変性に関与する重要な構成成分であると考えられている。TLR7 は、ウイルス RNA や特定の内因性 miRNA を認識して、神経変性を導く自然免疫応答を引き起こす。前臨床研究で、エタノールは中枢で TLR4 アゴニストの HMGB1 を遊離して TLR を活性化し、自然免疫を誘導して神経変性を生じることが示されており、アルコール依存症と海馬変性の関連が指摘されている。本研究では、エタノールが、TLR7 アゴニストとして作用する miR let-7b を遊離し、HMGB1 が let-7b の TLR7 への結合を促進して神経変性を生じるという仮説について検証した。</p> <p><b>方法:</b> ヒトアルコール依存症者死後脳で、TLR7 と HMGB1 の発現とミクログリア活性化マーカーの CD11b の発現について解析した。エタノールによる変化は、生後 7 日目のラットから調製した培養海馬嗅内野領域脳切片 (HEC) で検討した。mRNA は RT-PCR 法で、タンパク質発現はウエスタンブロット法で、HMGB1 は ELISA 法で測定した。微小胞の細胞由来は、フローサイトメリー法で解析した。神経細胞死は、ヨウ化プロピジウムを用いて測定した。</p> <p><b>結果:</b> ヒトアルコール依存症者死後脳では、TLR7 と HMGB1 の発現増加とミクログリアの活性化が認められた。培養 HEC 切片で、エタノール (100 mM, 48 時間) は TLR7、let-7b、HMGB1 の発現を上昇した。さらに、エタノールは、TLR7 関連神経免疫遺伝子 (リン酸化 NFκB、MyD88、TNFα) 発現を上昇と脳切片微小胞での let-7b の遊離を増加して、TLR7 媒介性神経毒性を亢進した。また、エタノールは、微小胞での let-7b の HMGB1 への結合を促進した。微小胞のフローサイトメリー分析の結果、let-7b と HMGB1 は主としてミクログリアに由来するものであることが示された。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、エタノールは TLR7 の活性化とミクログリア由来の微小胞における let-7b/HMGB1 複合体の遊離を生じ、TLR7 を介した神経毒性を生じることを示している。ヒトでアルコールによる TLR7 の活性化は、アルコール依存症の神経病理に関連していると考えられる。</p>			