

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	12-215	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>		
Chronic ethanol increases systemic TLR3 agonist-induced neuroinflammation and neurodegeneration. 慢性エタノール摂取は末梢 TRL3 による神経炎症と神経変性を増強する		
<b>執筆者</b>		
Qin L, Crews FT.		
<b>掲載誌</b>		
J Neuroinflammation. 2012;9:130.		
<b>キーワード</b>		
アルコール、toll 様受容体、酸化ストレス、NADPH オキシダーゼ、神経変性		
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b> 末梢系で生じる炎症は中枢での神経炎症や神経変性と関連している。これまでに、末梢のエンドトキシンや TLR (toll 様受容体) 4 刺激薬、TNF<math>\alpha</math> が、血中の TNF<math>\alpha</math> を増加し、増加した TNF<math>\alpha</math> が脳に侵入した後、ミクログリアの活性化と持続した神経炎症を生じることを報告した。TLR は細胞表面の受容体タンパク質で、種々の病原体を感知して自然免疫を作動させる機能がある。エタノールの投与は、血液と脳で炎症促進性の反応を亢進する。エタノールによって炎症促進性の反応が刺激される際、末梢の血液サイトカインが神経炎症に関与している可能性がある。これまで、TRL4 に対する脳の反応について多くの報告が行われている。この研究では、TRL3 刺激薬ポリイノシンポリシチジン酸 (poly I:C) で引き起こされる神経炎症と神経変性に、慢性のエタノール摂取がどのような効果を持つか検討した。</p> <p><b>方法:</b> poly I:C は TLR3 を介して自然免疫の炎症促進系を刺激する。実験にはマウスを使って、poly I:C と D-ガラクトサミンを投与して炎症反応を起こした。マウスへエタノール (5 g/kg/日) を 10 日間投与した群、poly I:C と D-ガラクトサミンを腹腔内投与した群、エタノール投与 24 時間後に poly I:C と D-ガラクトサミンを投与した群で実験を行った。各々の群のサイトカイン、ミクログリアの形態、NADPH オキシダーゼ (NOX)、活性酸素種 (ROS)、炎症反応の後期メディエーターである high-mobility group box 1 (HMGB1)、TRL3、細胞死マーカーを測定した。</p> <p><b>結果:</b> poly I:C は投与後 3 時間で血液と脳の TNF<math>\alpha</math> を増加した。血液 TNF<math>\alpha</math> の上昇は 1 日で元に戻ったが、脳 TNF<math>\alpha</math> は 3 日間高い値のままであった。エタノール、poly I:C、エタノール+ poly I:C の投与で、血液及び脳での炎症促進性反応は上昇した。エタノールの前投与は、poly I:C による脳 TNF<math>\alpha</math>、IL-1<math>\beta</math>、IL-6、単球走化性タンパク質 (MCP)-1 の上昇を亢進した。これらの脳サイトカインの上昇と、ミクログリアの活性化、NOXgp91phox (NOX の触媒部位)、スーパーオキシド、そして神経変性のマーカー (活性化カスパーゼ 3、変性神経細胞結合性蛍光誘導体 Fluoro-Jade B) の上昇が一致して生じた。エタノールによる poly I:C 効果の増強は、脳でのエタノールによる TRL3 と TRL3 の内因性刺激物質である HMGB1 の発現増加と関連していた。</p> <p><b>結論:</b> 慢性エタノール曝露は poly I:C の血液と脳での炎症促進反応を増強し、poly I:C による神経炎症は血液での反応が低下した後も持続した。血液 TNF<math>\alpha</math>、IL-1<math>\beta</math>、IL-6、MCP-1 の増加は脳での炎症反応と同時に進行し、このことは、血液のサイトカインが神経炎症反応に関与していることを示している。エタノールは TRL3 刺激応答を増強し、ミクログリア-単球の抗原刺激や、NOX、ROS、HMGB1-TRL3、神経変性を増加する。TRL3 刺激物質は神経変性に関与する血液サイトカインを上昇し、エタノールの摂取は血液と脳での炎症促進反応の連関を増強する。</p>		