

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-190	12-249	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>		
<p>Suppression of the macrophage proteasome by ethanol impairs MHC class I antigen processing and presentation.                      エタノールによるマクロファージプロテアソームの抑制は MHC クラス I の抗原処理と抗原提示を障害する</p>		
<b>執筆者</b>		
D'Souza AJ, Desai SD, Rudner XL, Kelly MN, Ruan S, Shellito JE.		
<b>掲載誌</b>		
PLoS One. 2013;8(2):e56890.		
<b>キーワード</b>		
エタノール、マクロファージ、抗原提示、MHC クラス I、プロテアソーム		
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b>急性の大量アルコール摂取は免疫を抑制し、自然免疫系と獲得免疫系における食作用やサイトカイン、ケモカイン遊離のような細胞機能を変化させる。マクロファージによる抗原提示は自然免疫系での重要な機能であり、宿主の免疫応答を部分的に決定している。エタノールが抗原提示細胞での抗原提示を抑制する機序はよく分かっていない。T 細胞への抗原提示のための抗原処理には、タンパク質の断片化とペプチドフラグメントの MHC 分子への負荷が関与している。マクロファージではプロテアソームによって MHC クラス I 提示のためのタンパク質断片化フラグメントが生成される。構成型および免疫プロテアソームは、抗原提示のために MHC クラス I ペプチドを生成する最初の段階に関連している細胞タンパク質分解機構の重要な構成物である。この研究では、急性アルコール曝露がプロテアソーム機能に与える効果について、RAW264.7 細胞を用いて検討した。さらに、マウスの腹膜灌流で調製したマクロファージで RAW264.7 細胞での結果を確認した。</p> <p><b>方法:</b>プロテアソーム機能は 20S プロテアソーム活性アッセイ法で測定した。マクロファージのタンパク質 LMP7 は免疫ブロット法で測定した。抗原処理と抗原提示は合成ペプチド SIINFEKL あるいはトリ卵白アルブミンによる CD8<sup>+</sup>T 細胞からの IL-2 遊離を測定することで解析した。</p> <p><b>結果:</b>RAW264.7 細胞と腹腔マクロファージで、エタノール(50、100 mM)の 24-48 時間の処置は 20S キモトリプシン様 (Cht-L) プロテアソーム活性を抑制し、免疫プロテアソームサブユニットの LMP7 のタンパク質レベルを低下させた。さらに、エタノールは腹腔マクロファージで MHC クラス I 卵白アルブミンの抗原処理と CD8<sup>+</sup>T 細胞への抗原提示を抑制し、同様に SIINFEKL の抗原提示を抑制した。</p> <p><b>結論:</b>この研究結果は、エタノールはマクロファージのプロテアソーム機能を、Cht-L プロテアソーム活性と免疫プロテアソームサブユニット LMP7 発現の抑制によって障害することを示している。エタノールによるプロテアソーム機能の抑制は、マクロファージでの抗原タンパク質やペプチドの抗原処理を障害し、獲得免疫細胞 (CD8<sup>+</sup>T 細胞) に対する抗原提示を障害する。この研究結果は、急性エタノール曝露で生じる免疫抑制効果を説明する重要な機序を示している。</p>		