

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	13-205	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>		
<p>High mobility group box 1/Toll-like receptor danger signaling increases brain neuroimmune activation in alcohol dependence.</p> <p>HMGB1/Toll 様受容体免疫応答誘導シグナルは、アルコール依存の脳神経免疫系の活性化を増加する</p>		
<b>執筆者</b>		
Crews FT, Qin L, Sheedy D, Vetreno RP, Zou J.		
<b>掲載誌</b>		
Biol Psychiatry. 2013 ;73(7):602-12. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.09.030.		
<b>キーワード</b>		<b>PMID:</b>
アルコール依存症、大脳皮質、Toll 様受容体		23206318
<b>要 旨</b>		
<p><b>目的:</b>慢性的なエタノール摂取による神経毒性には、脳の神経免疫系の調節不全が関与していることが報告されている。自然免疫関連遺伝子の発現は、内因性の炎症促進性サイトカインである high mobility group box 1 (HMGB1) を通じて調節されている。HMGB1 は活性化された樹状細胞やマクロファージから分泌され、Toll 様受容体 (TLR) のリガンドとしても作用する。さらに、免疫応答誘導シグナルに関係したインターロイキン (IL) -1/TLR ファミリーに属する多くのものを活性化する。本研究は、アルコール依存の脳の神経免疫系の活性化に、エタノールによる HMGB1/TLR 免疫応答誘導シグナルの活性化が関与しているかどうか検討した。</p> <p><b>方法:</b>C57BL/6 マウスを用いた。エタノールは胃内チューブで 5 g/kg/日、10 日間投与し、マウス脳 (嗅内皮質) の HMGB1、TLR2、TLR3、TLR4 の発現を解析した。また、アルコール依存症者死後脳とラット培養脳切片で同様の解析を行った。</p> <p><b>結果:</b>エタノール処置をしたマウスの脳では、HMGB1、TLR2、TLR3、TLR4 の mRNA ならびにタンパク質発現が増加していた。同様に、アルコール依存症者の脳 (眼窩前頭皮質) では、対照者の死後脳と比較して HMGB1、TLR2、TLR3、TLR4 のタンパク質発現が増加していた。ラット脳切片 (海馬-嗅内皮質) のエタノール処置 (100 mM、4 日間) で、HMGB1 の切片からの遊離が増加し、炎症促進性の IL-1<math>\beta</math> の誘導が生じた。HMGB1 に対する中和抗体や HMGB1 あるいは TLR4 に対する siRNA (発現抑制干渉 RNA) 処置は、エタノールによる IL-1<math>\beta</math> の誘導を低下させた。</p> <p><b>結論:</b>エタノールによる HMGB1/TLR 情報系の活性化が、炎症促進性サイトカインである IL-1<math>\beta</math> の誘導に貢献している。アルコール依存症者の脳やエタノール投与マウスでの HMGB1、TLR2、TLR3、TLR4 の発現増加は、慢性的なアルコール曝露による神経免疫系の活性化は、HMGB1/TLR 情報系を介して生じることを示唆している。このような神経免疫系の亢進が、エタノールの神経毒性の発現に関与していると考えられる。</p>		