

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	13-262	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
Release of neuronal HMGB1 by ethanol through decreased HDAC activity activates brain neuroimmune signaling. HDAC 活性の低下を介したエタノールによる神経 HMGB1 の遊離は脳神経免疫情報を活性化 する			
執筆者			
Zou JY, Crews FT.			
掲載誌			
PLoS One. 2014; 9(2):e87915. doi: 10.1371/journal.pone.0087915.			
キーワード			PMID:
エタノール、神経免疫、HMGB1、HDAC、アルコール依存			24551070
要旨			
<p>目的:脳での神経免疫の活性化が、アルコール摂取と関連した脳障害や行動変化に関連していることが示唆されている。エタノール処置動物脳切片やヒトアルコール依存症者死後脳の研究から、慢性的なアルコール消費は脳で炎症促進性サイトカインや自然免疫の遺伝子発現を増加することが示されているが、その機序は十分には分かっていない。Toll 様受容体 4 (TLR4) がエタノールによる神経免疫の活性化や神経変性、行動変化に関与していることが示されている。また、内因性サイトカインで、TLR4 を活性化することができる HMGB1 (high mobility group box 1) がエタノールによって上昇する。本研究では、ラット海馬-嗅内皮質脳切片をモデルとして使用し、エタノールによる HMGB1 の遊離と神経免疫活性化の機序を検討した。</p> <p>方法:ラットから海馬-嗅内皮質切片を調製し、培養した。切片からの HMGB1 の遊離レベルは ELISA 法で、各タンパク質の発現はウエスタンブロット法で、mRNA 発現は RT-PCR 法で測定した。脳切片の TLR4 と HMGB1 の発現抑制には siRNA を使用した。また、各タンパク質の脳切片での発現について、免疫蛍光色素ラベルを用いて共焦点レーザー顕微鏡で解析した。</p> <p>結果:脳切片へのエタノール処置で、主として神経細胞からの HMGB1 遊離がエタノール (25-100 mM) の容量依存性に増加した。さらに、エタノール処置による HMGB1 と HMGB1 受容体である TLR4 の mRNA の増加が認められた。ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤 (トリコスタチン A、バルプロ酸、MS-275) の処置は、HDAC1/4 と HMGB1 の核から細胞質への移行を増加し、HMGB1 とアセチル化 HMGB1 の遊離を上昇させた。同様に、エタノール処置は、HDAC1/4 と HMGB1 タンパク質の核から細胞質への移行を増加した。さらに、エタノールは HDAC1/4 の mRNA 発現を低下し、培養液中へのアセチル化 HMGB1 の遊離を増加した。これらの結果は、低下した HDAC1/4 活性が、エタノールによる神経細胞からのアセチル化 HMGB1 遊離の原因であることを示唆している。切片のエタノールと HMGB1 (500 ng/mL) 処置は、炎症促進性サイトカインである TNFα と IL-1β および TLR4 の mRNA 発現を増加した。HMGB1 とマイクログリア TLR4 を、siRNA、HMGB1 中和抗体、HMGB1 阻害剤グリチルリチン、TLR3 拮抗薬、あるいはマイクログリア阻害剤で抑制した際、これら全ての処置はエタノールによる TNFα と IL-1β の発現増加を阻止した。</p> <p>結論:本研究の結果は、エタノールは HDAC を抑制することで HMGB1 遊離を生じていること、そして、HMGB1 は TLR4 の内因性リガンドとして作用し、マイクログリア TLR4 の活性化を介してエタノールによる脳神経免疫情報を仲介していることを示唆している。これらの結果は、脳神経炎免疫の活性化による障害とアルコール依存症の新たな治療標的を提示するものである。</p>			