研究・調査報告書

| 分類番号 | | 報告書番号 | 担当 |
|---|---|---|---|
| B-210 | | 20-253 | 元高崎健康福祉大学　八田愼一 |

**題名（原題／訳）**

Neuroinflammatory processes are augmented in mice overexpressing human heat-shock protein B1 following ethanol-induced brain injury.
ヒト熱ショックタンパク質 B1 を過剰発現させたマウスではエタノールによる脳障害後の神経炎症過程が増強されている

**執筆者**

Dukay B, Walter FR, Vigh JP, Barabási B, Hajdu P, Balassa T, Migh E, Kincses A, Hoyk Z, Szögi T, Borbély E, Csoboz B, Horváth P, Fülöp L, Penke B, Vígh L, Deli MA, Sántha M, Tóth ME.

**掲載誌**

J Neuroinflammation. 2021; 18(1):22. doi: 10.1186/s12974-020-02070-2.

| キーワード | PMID: |
|---|---|
| ヒト熱ショックタンパク質 B1（hHSPB1）、神経炎症、サイトカイン、エタノール アストロサイト、ミクログリア | 33423680 |

**要　旨**

**目的**：多くの神経疾患で神経炎症が主要な病理として働いている。神経炎症の特性として、アストロサイトとミクログリアの活性化と、それに続くサイトカインやケモカインの産生が知られている。脳の炎症には、損傷した脳の修復開始に関連して神経変性が伴っている。しかし、修復過程の調節不全で、慢性化した炎症が組織損傷の増加を生じる。このことから、持続する炎症による増悪を低下するためには神経炎症応答の厳密な調節が必要とされる。炎症調節機能が期待されるものに熱ショックタンパク質（HSP）があり、様々な神経性障害に対して神経防御的役割を生じることが示唆されている。HSP 分子である HSP B1（HSPB1）は多機能な役割を持ち、アストロサイトに豊富に発現しているが、しかし、神経炎症での詳細な役割は良く分かっていない。本研究は HSPB1 による神経炎症の調節について、*in vivo* および *in vitro* のエタノール処置脳障害モデルを用いて検討した。

**方法**：ヒト HSPB1（hHSPB1）過剰発現マウス（hHSPB1-oe）［対照：C57BL/6J マウス］を使用した。マウスへエタノールを 2 g/kg を 2 回投与し、7、24 時間、1 週間後に脳を採取し、脳組織を組織化学的に解析した（*in vivo* 実験）。組織は蛍光免疫組織化学法で、グリア細胞の活性化はペルオキシダーゼ免疫化学法で、アポトーシスは TUNEL 法で、タンパク質はウエスタンブロット法で、mRNA は RT-PCR 法で測定した。*In vitro* 実験は、マウス脳から調製した初代培養皮質神経細胞、グリア細胞、ミクログリア細胞を用いて行い、TNFαと hHSPB1 レベルは ELISA 法で測定した。

**結果**：エタノール処置で hHSPB1-oe 脳では炎症促進性サイトカイン（*Tnf*、*Il1b*）やミクログリア（*Cd68*、*Arg1*）とアストロサイト（*Gfap*）マーカーの mRNA レベルが増加した。エタノール処置後 24 時間で活性化ミクログリアが、また、処置後 1 週間で反応性アストロサイトが増加した。アポトーシス促進性 *Tnf* 発現の増加にも関わらず、hHSPB1-oe でのアポトーシスの増加は認められなかった。*In vitro* の系で、アストロサイト細胞内 hHSPB1 がサイトカインやエタノール処置で増加することから、hHSPB1 が炎症–制御効果に関与していることが示唆される。また、hHSPB1-oe のミクログリアは、炎症刺激によって、対照と比べて高いレベルの TNFαを遊離していた。

**結論**：本研究は、hHSPB1 の過剰発現は、炎症促進性サイトカインの発現増強とグリア細胞の活性化亢進を介して、一方、神経アポトーシスの増加は伴わずに、急性神経炎症に対して調節効果を有するという *in vivo* の知見を示した。hHSPB1 はエタノールによる神経炎症応答の制御で複雑な役割を果たしていることが示唆される。