

## 研究・調査報告書

報告書番号	担当
231	高崎健康福祉大学薬学部細胞生理化学研究室
<b>題名 (原題/訳)</b>	
Impact of TLR4 on behavioral and cognitive dysfunctions associated with alcohol-induced neuroinflammatory damage. アルコールによる神経炎症性障害に関連した行動ならびに認知障害に対する TLR4 の影響	
<b>執筆者</b>	
Pascual M, Balino P, Alfonso-Loeches S, Aragon CM, Guerri C.	
<b>掲載誌 (番号又は発行年月日)</b>	
Brain Behav Immun. 25 Suppl 1:S80-91 (2011)	
<b>キーワード</b>	
アルコール中毒、認知機能、神経炎症性障害、TLR4	
<b>要旨</b>	
<p>Toll-like 受容体 (TLR) は自然免疫反応で重要な働きをしており、近年、脳の障害や神経変性での役割が指摘されている。先に我々は、エタノールはグリア細胞 TLR4 受容体を活性化すること、TLR4 受容体の除去で炎症性仲介物やアポトーシスを引き起こすグリア細胞のエタノールによる活性化を抑制できることを示した。本研究では、エタノールによる炎症性障害が行動や認知での障害を引き起こすかどうか、これらの行動的变化に TLR4 機能が関与しているかどうか検討した。</p> <p>マウスに 5 ヶ月間アルコールを摂取させ、15 日間エタノールを離脱した後、前頭皮質と線条体でのアストログリア細胞とミクログリア細胞の活性化の状態と、認知および不安行動での障害 (対象認知記憶試験、条件づけ味覚嫌試験、明暗ボックス不安試験) を検討した。</p> <p>TLR4 受容体欠損マウスでは、エタノールによる炎症性障害や行動的障害が抑制されていた。さらに、DNA の後成的 (エピジェネティック) な修飾が、神経炎症性障害に関連した短期、長期での行動的障害に影響を与えるかどうか検討した結果、慢性エタノール処置によって対照マウスの前頭皮質、線条体、海馬の H4 ヒストンのアセチル化やヒストンアセチルトランスフェラーゼ活性が低下した。一方、TLR4 受容体欠損マウスではこのような変化は認められなかった。</p> <p>本研究の結果は、初めて、アルコールによる炎症性障害の結果として生じる行動的障害に TLR4 受容体機能が関与していることを示した。TRL4 が仲介する DNA の後成的修飾が、アルコールによる短期ならびに長期的な行動、認知障害に関連していることが示唆される。TLR4 受容体はアルコール依存症治療標的の候補になると考えられる。</p>	