

研究・調査報告書

報告書番号	担当
502	独立行政法人酒類総合研究所
題名 (原題/訳)	
<p>Activation of protein tyrosine kinases and matrix metalloproteinases causes blood-brain barrier injury: Novel mechanism for neurodegeneration associated with alcohol abuse.</p> <p>タンパク質チロシンキナーゼとマトリックスメタロプロテイナーゼの活性化が血液脳関門の損傷を引き起こす：アルコール乱用に関連した神経変性の新たなメカニズム</p>	
執筆者	
Haorah J, Schall K, Ramirez SH, Persidsky Y.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Glia. 2008 Jan 1;56(1):78-88.	
キーワード	
エタノール、タンパク質チロシンキナーゼ、マトリックスメタロプロテイナーゼ、血液脳関門	
要 旨	
<p>脳微小血管内皮細胞 (BMVEC) によって形成される血液脳関門 (BBB) は脳への分子や白血球の出入りを制御する。BBB 損傷に関連するマトリックスメタロプロテイナーゼ (MMPs) の活性化と基底膜 (BM) の変化が脳卒中患者で報告されている。慢性アルコール中毒は卒中のリスクファクターの1つであるが、そのメカニズムはよくわかっていない。エタノールによって誘導されるタンパク質チロシンキナーゼ (PTK) シグナルが MMPs 活性化を介した BBB 損傷やコラーゲン IV などの BM コンポーネントの分解につながっていないかどうか、調べた。エタノールまたはアセトアルデヒドで 2-48 時間、BMVEC を処理すると、タンパク質チロシンホスファターゼ活性に影響を与えることなく、PTK に依存して MMP-1、-2、-9 活性が増加し、MMPs インヒビター (TIMP-1、-2) が減少した。エタノール暴露後の PTK 活性の促進は受容体型と非受容体型 PTK のリン酸化タンパク質の増加と関連していた。MMPs 活性とタンパク質量のアップレギュレーションはコラーゲン V 含量の減少と平行して起こり、エタノール代謝、MMP-2 や-9、PTK 阻害剤はこれらの影響を無効にすることがわかった。ヒト BMVEC でエタノールやアセトアルデヒドが関門の強さを弱くし、PTK と MMPs の活性化を介して透過性や単核白血球の BBB 移行を増加させていることが明らかになった。</p>	