研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-151	B-210	17-263	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Exercise mitigates alcohol induced endoplasmic reticulum stress mediated cognitive impairment through ATF6-herp signaling.
運動はアルコールによる小胞体ストレスが仲介する ATF6-herp 情報伝達を介した認知機能障害を軽減する

執筆者

George AK, Behera J, Kelly KE, Mondal NK, Richardson KP, Tyagi N.

掲載誌

Sci Rep. 2018 Mar 26;8(1):5158. doi: 10.1038/s41598-018-23568-z.

キーワード	PMID:
アルコール、小胞体ストレス、ホモシステイン、高ホモシステイン血症、ATF6、認知機能	29581524

要　旨

目的：過剰な慢性的アルコール（Alc）摂取は、神経精神疾患や神経障害、心血管疾患、肝臓病、悪性腫瘍などの広範な疾病をもたらす。Alc 依存症には、含硫アミノ酸代謝の不均衡が伴っていることが示唆されている。ホモシステイン（Hcy）は、メチオニン代謝のメチル基転移反応で生じる副産物で、イオウ含有の非タンパク質構成アミノ酸である。Alc は、Hcy 代謝を妨害して Hcy レベルを上昇し、高ホモシステイン血症（HHcy）を生じる。HHcy は酸化ストレスの亢進や小胞体（ER）ストレスによる影響を介して血液-脳関門（BBB）の損傷をもたらし、一部はエピジェネティックな変化によって認知障害を導く。身体運動は認知障害の治療として推奨されている。運動は Hcy レベルを減少するが、しかし、認知障害に対する運動の効果の詳細は不明であり、本研究は、Alc の脳血管機能障害に対する運動の効果について検討した。

方法：C57BL/6J マウスを使用し、Alc（1.5 g/kg/日）は 5 日/週で 12 週間投与した。運動は、動物用踏み車を用い 7-11 m/分の速度で距離 330 m/日、5 日/週を 12 週間負荷した。処置後、マウスから血液試料と脳組織を調製して解析を行った。マウスの行動と記憶機能は、新奇物体認識試験、受動回避試験、Y-迷路試験で解析した。ATF6［転写因子；ER ストレスに応答し、ER ストレス応答タンパク質の発現を活性化する］の転写活性は ChIP アッセイで測定した。神経損傷は Fluoro-Jade C 染色で評価した。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。

結果：Alc 処置は、酸化ストレスや ER ストレス、S-アデノシル-L-ホモシステイン加水分解酵素、DNA メチル転移酵素レベルを増加し、一方、シスタチオニンβ合成酵素、シスタチオニンγリアーゼ、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素、タイトジャンクションタンパク質（ZO-1、クローディン）、細胞 H_2S レベルを低下させた。また、Herp［ER 構成タンパク質］プロモーター領域 DNA のメチル化を上昇させた。さらに、Alc 処置で BBB 機能障害と認知機能障害が見られた。Alc による転写活性の変化から生じる血管透過性の亢進は、ER ストレス阻害剤 DTT の処置で阻止された。運動は、Alc で生じた Hcy と H_2S レベルの変化を正常に回復し、Alc による ER ストレスや BBB 機能損傷、認知機能障害を改善した。

結論：本研究の結果は、Alc は、［ホモシステイン代謝酵素の変化］→［HHcy］→［ER ストレス増加］→［ATF6 転写活性の上昇］をもたらし、これらの変化から、BBB 機能損傷や認知機能障害が生じることを示唆している。運動負荷は、細胞の抗酸化物質の産生を増加して、Alc による ER ストレスを軽減し、Alc の神経毒性に対して防御作用を有すると考えられる。