

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	22-208	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Chronic ethanol causes persistent increases in Alzheimer's tau pathology in female 3xTg-AD mice: a potential role for lysosomal impairment. 慢性エタノールは雌性 3xTg-AD マウスでアルツハイマー病タウ病理を持続的に増強する:リソソーム障害の重要な役割		
執筆者		
Tucker AE, Alicea Pauneto CDM, Barnett AM, Coleman LG Jr.		
掲載誌		
Front Behav Neurosci. 2022; 16:886634. doi: 10.3389/fnbeh.2022.886634.		
キーワード		PMID:
アルコール、断酒、アルツハイマー病、神経炎症、タウ、3xTg-AD マウス		35645744
要旨		
<p>目的:後期青年期から中年期でのアルコール大量使用は、成人でのアルツハイマー病(AD)の危険性上昇をもたらす持続的な効果を生じる。大量アルコール使用と AD、両者の特徴として神経炎症の増加があり、過剰エタノール(EtOH)消費で生じる持続した神経炎症が、AD 病理に影響していることが示唆されている。さらに、過剰 EtOH は病的なアミロイドとタウの分解に関与しているオートファジー-リソソーム(AL)系を障害する。このように、青年期での慢性過剰 EtOH で神経免疫と AL 系が持続的に障害され、中年期以降の AD 病理の増強が生じると考えられる。この点について、本研究は、AD モデルマウスを使用して、成体期 AD 病理に対する慢性過剰 EtOH の長期で持続的な効果を解析して検証した。また、慢性過剰 EtOH による AD 病理の増強が、長期の断酒後でも持続するかどうか検討を加えた。</p> <p>方法:雄性(MM)および雌性(FM) 3xTg-AD (APP^{Swe}, tau^{P301}, Psen1^{tm1Mpm}) AD モデルマウスを用いた。慢性 EtOH 処置は、生後(P)168 日のマウス(中年期)で、EtOH (5.0 g/kg/日、20%w/v)を経口投与 5 日間/離脱 2 日間のサイクルで 3 ヶ月(P168-264)行った。処置後、6 ヶ月の断酒を行い、P432 で脳を採取して解析を行った。組織タンパク質は免疫組織化学法と免疫蛍光染色法で解析した。mRNA は RT-PCR 法で、タンパク質はウェスタンブロット法で測定した。</p> <p>結果:EtOH 処置によって、6 ヶ月の断酒後でも、MM および FM 大脳皮質の AD 保護遺伝子(APOE、TREM2、LPL、CTSD)の持続的減少が生じた。また、FM 大脳皮質で炎症促進性遺伝子特性の増加が見られたが、MM ではこれらの変化はなかった。EtOH は FM 梨状皮質と海馬のタウ総量とリン酸化体(AT8)を増加したが、MM ではこれらはなかった。FM の AT8 レベルは APOE や TREM2 と負の相関を示し、タウ病理での APOE と TREM2 の保護的役割が示された。FM で、タウリン酸化状態の主要な調節因子(GSK3β、PKA、PP2A)レベルで変化はなく、EtOH はタウの除去を妨害することが示唆される。FM 海馬 CA1 領域で、EtOH はタウ総量で 60%の増加を生じ、成熟 LAMP1 リソソームを持続的に減少した。タウ含有リソソームの割合は増加したが、リソソーム/タウ比は低下した。このことから、タウの増加に対してリソソーム数が不十分であることを示され、早期の EtOH 使用が、後期の AD 進展でリソソームによるタウ除去の低下を生じていることが示唆される。</p> <p>結論:本研究の結果は、中年での慢性過剰 EtOH 摂取は、特に FM で、大脳皮質と海馬でのタウ病理の(断酒後でも)長期に持続的な増強を生じることを示している。EtOH による持続的な AD 病理には、炎症促進性特性の亢進と成熟リソソームの減少によるタウの増加が関与している。</p>		