

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	22-235	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Modulation of hepatic amyloid precursor protein and lipoprotein receptor-related protein 1 by chronic alcohol intake: Potential link between liver steatosis and amyloid- β . 慢性アルコール摂取による肝臓アミロイド前駆タンパク質とリポタンパク質受容体関連タンパク質 1 の調節: 肝脂肪異常症とアミロイド- β の連関の可能性		
執筆者		
Garcia J, Chang R, Steinberg RA, Arce A, Yang J, Van Der Eb P, Abdullah T, Chandrashekar DV, Eck SM, Meza P, Liu ZX, Cadenas E, Cribbs DH, Kaplowitz N, Sumbria RK, Han D.		
掲載誌		
Front Physiol. 2022; 13:930402. doi: 10.3389/fphys.2022.930402.		
キーワード		PMID:
慢性アルコール、アミロイド前駆体タンパク質 APP、LRP1、アルツハイマー病		36187787
要旨		
<p>目的: 過剰なアルコール(Alc)消費は様々な形態の認知症やアルツハイマー病(AD)発症の危険因子として知られている。Alc消費は脳に対して、ADを促進すると思われる多様な効果を生じる。一方、肝臓は脳のために多くの機能を実行しており、Alcで生じる肝障害はこの肝-脳系を混乱して、脳はAD病理に影響を受けやすくなる。肝臓はアミロイド-β(Aβ)の末梢からの排除と供給の両方に関与している。肝臓にはAβの代謝に関係しているアミロイド前駆体タンパク質(APP)、リポタンパク質関連タンパク質1(LRP1)やプレセニン2(PSE2)などがあり、これらの肝臓タンパク質が、Aβのプロセッシングと恒常性を決定し、末梢と脳でのAβレベルに影響している。Alc消費とADに関連している要因の理解のため、本研究は、Alc負荷モデルを使って、肝臓と脳(肝-脳系)でAD病理に関与しているタンパク質へのAlcの効果について検討した。</p> <p>方法: C57BL/6JマウスとWistar系ラットを使用し、Alc負荷は胃ろうカテーテルでAlc(22.7 g/kg/日)を注入して4-6週間行った。NIAAAモデルマウスでの実験では、Gao-binge投与方法を用いた。一部の実験は、ob/obマウス[肥満モデルマウス]を使用した。処置後、マウスから組織切片を調製して、脳タンパク質はウエスタンブロット法で、ミクログリア(MCG)はIba-1の免疫蛍光染色で、肝臓組織はH&E染色で解析した。Aβ(1-42)はELISA法で、mRNAはRT-qPCR法で測定した。</p> <p>結果: マウスで脂肪肝と肝障害を生じるAlc負荷で、大脳皮質のMCG細胞の減少以外は、脳のAD病理マーカー[APP、PSE1、PSE2]での変化はなかった。MCG数の低下は、血清ALTレベルと相関していて、肝障害と脳MCG低下との連関が示唆された。一方、Alc負荷は肝臓でのAβプロセッシングで重要な2つのタンパク質に影響した: (1)末梢組織からAβを除去する肝臓の受容体であるLRP1の減少、(2)末梢や脳でのAβの供給体であるAPPの増加。肝でのLRP1の低下とAPPの増加は、肝臓をAβの除去・低産生の状態からAβの供給源へと転換し、脳へ影響を及ぼすことが示唆される。肝でのLRP1の低下とAPPの増加は、他の多量Alc負荷モデル(NIAAAモデル、Alc負荷ラット)でも観られた。肝臓のLRP1とAPPの調節変化は、Alcに特異的なものではなく、重篤な脂肪症を伴ったob/obマウスでも同様に観察された。これらの結果は、Alcによる肝障害より、むしろ肝脂肪異常症が、肝臓LRP1とAPPの調節で重要であることを示唆している。</p> <p>結論: 肥満とAlc摂取の両方がADに関連していることから、これらの状態に関連した肝脂肪異常症が、肝臓のLRP1とAPPの調節に影響して肝臓でのAβのプロセッシングを障害し、ADを促進することが示唆される。肝臓は、肥満やAlc摂取によるAD病理で、肝-脳系のクロストークを介して重要な役割を果たしていると考えられる。</p>		