

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-142	B-210	22-262	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
<p>NADPH oxidase and endoplasmic reticulum stress is associated with neuronal degeneration in orbitofrontal cortex of individuals with alcohol use disorder.</p> <p>NADPH 酸化酵素と小胞体ストレスがアルコール使用障害者の眼窩前頭皮質での神経変性に関与している</p>			
執筆者			
Qin L, Vetreno RP, Crews FT.			
掲載誌			
Addict Biol. 2023; 28(1):e13262. doi: 10.1111/adb.13262.			
キーワード			PMID:
アルコール使用障害 AUD、細胞死、大脳皮質、小胞体ストレス、酸化ストレス			36577732
要旨			
<p>目的: アルコール使用障害 (AUD) など、多くの中枢神経系障害には炎症促進性神経免疫情報と神経変性の誘導が関連していると考えられているが、その機序は十分に解明されていない。実行機能の調節で重要な眼窩前頭皮質 (OFC) は、AUD による障害に対して脆弱であり、AUD 患者 OFC での神経細胞損失、容積低下、細胞接続性の低下が報告されている。我々は AUD 患者死後脳 OFC で、Toll 様受容体の発現増加と NF-κB p65 (RELA) [炎症促進性 NF-κB 活性化マーカー] や炎症促進性情報の活性化を示した。RELA 核転写は NADPH 酸化酵素 (NADPH-Ox) と ROS の産生を誘導し、小胞体 (ER) ストレスや神経変性に連関している。しかし、ヒト OFC での神経細胞死と AUD 誘導性 NADPH 酸化-酸化ストレスや ER ストレスとの関連は不明である。本研究は、RELA を介した AUD 関連神経免疫情報で、これらの過程が誘導され神経細胞死と関連するかどうか AUD 患者死後脳 OFC を用いて検討を加えた。</p> <p>方法: AUD 患者死後脳 (10 名) と対照者 [中等度飲酒] 死後脳を使用した。凍結死後脳から脳切片を調製して RNA を抽出後、mRNA を RT-PCR 法で解析した。脳組織タンパク質 (GRP78、PERK、pIRE1、ATF6、CHOP、開裂カスパーゼ 12、開裂カスパーゼ 3、4-HNE、8-OHdG、NeuN、MAP 2) は免疫組織化学法と蛍光免疫組織化学法で評価した。</p> <p>結果: 対照と比べて、AUD 患者 OFC (AUD-OFC) で NADPH-Ox (<i>NOX1</i>、<i>NOX2</i>、<i>NOX4</i>) とデュアルオキシダーゼ (<i>DUOX2</i>) の mRNA 発現が増加していた。また、RELA mRNA の発現レベルは <i>NOX1</i> や <i>DUOX2</i> と相関していた。これらの相関は、AUD は NF-κB 情報の連関を生じ、NADPH-Ox を誘導することを示唆している。4-HNE [脂質過酸化マーカー] と 8-OHdG [DNA 酸化マーカー] のタンパク質発現は増加し、リン酸化 RELA 発現は 4-HNE および 8-OHdG と相関し、さらに、4-HNE と 8-OHdG 発現は NADPH-Ox と相関していた。また、ER ストレス関連タンパク質 (GRP78、ATF6、PERK、pIRE1、CHOP) 発現は増加し、NADPH-Ox-酸化ストレスマーカー発現と ER ストレス関連分子の相関が認められた。さらに、酸化ストレスと ER ストレス情報伝達経路は細胞死関連カスパーゼ (開裂カスパーゼ 12、開裂カスパーゼ 3) や神経細胞損失 (NeuN と MAP 2 の発現低下) と相関していた。</p> <p>結論: 本研究は、初めて、AUD 患者死後脳 OFC で、ER ストレスの活性化とカスパーゼ仲介細胞死経路と関連した NADPH-Ox と酸化ストレスマーカーの増加を示し、炎症促進性 RELA が仲介する NADPH-Ox-酸化ストレスと ER ストレスの情報伝達が、AUD-OFC での神経細胞死に関連していることを示唆している。</p>			