

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-142	B-210	22-271	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Ethanol exposure alters Alzheimer's-related pathology, behavior, and metabolism in APP/PS1 mice. エタノールの曝露は APP/PS1 マウスのアルツハイマー病関連病理、行動、代謝を変化させる			
執筆者			
Day SM, Gironda SC, Clarke CW, Snipes JA, Nicol NI, Kamran H, Vaughan W, Weiner JL, Macauley SL.			
掲載誌			
Neurobiol Dis. 2023; 177:105967. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105967.			
キーワード			PMID:
アルコール、アルツハイマー病、Aβ、代謝、脳、APP/PS1 マウス			36535550
要旨			
<p>目的:疫学研究でアルコール使用障害(AUD)はアルツハイマー病(AD)の危険因子として同定されているが、アルコール使用が AD 病理を促進することを示す知見は混乱している:慢性エタノール(EtOH)負荷はアミロイド(Am)斑病理や Am 前駆タンパク質の Am 形成過程を増加し、低-中等度 EtOH 消費は AD の危険性を低下する。Aβレベルへの EtOH の直接的な影響や中等度 EtOH 消費の、代謝障害のような Am 病理に寄与する因子への影響は良く分かっていない。本研究は慢性 EtOH 曝露が Aβ関連病理や代謝、行動をどのように変化させるか検討を行った。</p> <p>方法:APP^{swe}/PSEN1^{dE9} AD モデルマウス(APP/PS1 マウス)と B6C3 マウス(対照)を使用した。マウスへは EtOH(10%)を2ボトル選択法で10週間投与した。マウスの行動はオープンフィールド試験、明暗試験[抗不安作用]、ガラス玉覆い隠し試験[抗不安作用、強迫的行動]、物体位置記憶試験(OLM)、営巣行動(巣の清掃などの自発ケア)で評価した。代謝関連変化は耐糖能試験と血漿インスリン(ELISA法)の測定で評価した。海馬間質液(ISF)の Aβ40 と Aβ42 は <i>in vivo</i> 微小透析法と ELISA 法で測定した。脳の興奮/抑制(E/I)均衡はシナプトニューロソーム分画での NMDA 受容体と GABA_A受容体の発現から検討した。組織 Aβと X34 は免疫組織化学法で評価した。mRNA は qPCR 法で、タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。</p> <p>結果:APP/PS1 マウスへの EtOH 曝露で、脳萎縮と Am 斑が増加した。さらに、EtOH 曝露は皮質と海馬の Am 斑サイズの分布(小さい Am 斑の増加)を変化させ、その後、Am 斑の増殖増加を誘導した。また、EtOH 負荷 APP/PS1 マウスは営巣の障害や自発運動の増加を示し、グルコース恒常性や耐糖能の変化に関連した摂食行動時期の昼間への移行が生じた。急性 EtOH 処置(2.0 g/kg)で海馬間質液(ISF)のグルコースレベルは一過性に増加し、EtOH は皮質代謝に直接的に影響を与えることが示唆された。また、急性 EtOH 処置は、その離脱期に、ISF Aβ42 レベルではなく、ISF Aβ40 レベルを選択的に増加した。慢性 EtOH 摂取は、NMDA 受容体 mRNA を増加し、GABA_A受容体 mRNA を減少した。このことは、脳 E/I 均衡で過剰興奮への移行を示している。</p> <p>結論:本研究は、中等度量の EtOH の慢性摂取は、AD 関連病理や行動機能不全、代謝障害の亢進を伴って APP/PS1 マウスで行動的および病的 AD 様表現型を悪化させることを示している。中等度量の EtOH の慢性摂取は、Am 斑の増加を誘導し、一方、急性 EtOH 負荷は ISF Aβ42 レベルではなく、ISF Aβ40 レベルを増加する。また、中等度 EtOH 消費は、NMDA 受容体と GABA_A受容体の mRNA を変化させ、脳 E/I 均衡を障害して、脳興奮性を増加し AD 様病理に影響を与えることが示唆される。慢性アルコール消費は、AD の重要で修正可能な危険因子であることを示唆している</p>			