

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-139	B-210	24-223	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Astrocytes in amyloid generation and alcohol metabolism: implications of alcohol use in neurological disorder(s). アミロイド生成とアルコール代謝におけるアストロサイト:神経疾患でのアルコール使用の影響			
執筆者			
Kumar M, Swanson N, Ray S, Buch S, Saraswathi V, Sil S.			
掲載誌			
Cells. 2024; 13(14):1173. doi: 10.3390/cells13141173.			
キーワード			PMID:
アルコール、神経疾患、アミロイド、アストロサイト、lncRNA BACE1-AS			39056755
要旨			
<p>目的: 認知症は記憶、認知機能、実行機能での障害に関与する神経認知障害である。アルコール (Alc) は認知症の抑制可能な危険要因として同定されている。一方、アルツハイマー病 (AD) で、認知機能の低下はアミロイドβ (Aβ) の混乱と増大が原因であると考えられている。Aβ の生成には Aβ 前駆体タンパク質 (APP) に対する酵素のβ-セクレターゼ (BACE) とγ-セクレターゼの一連の作用が関与しており、BACE1 はアミロイドパチーの中心的な修飾物質として認識されている。Alc 曝露は認知機能障害を引き起こし、BACE1 とγ-セクレターゼの酵素活性を増大させることが示唆されている。これらの酵素活性の増加は AD の進展を導く Aβ ペプチド蓄積と沈着に関連する。長鎖非翻訳 RNA (lncRNA) BACE1 antisense (lncRNA BACE1BACE1-AS) は、神経細胞での BACE1 mRNA とそのタンパク質の安定性を亢進し、AD 患者の Aβ 産生を増大させる。Alc 摂取は AD と Alc 性認知症の重要な危険因子であり、Alc 曝露で Aβ プラークや Aβ40 レベルが増加する。また、Alc 曝露は BACE1 発現と Aβ 産生を増加する。近年、アストロサイト (AST) が AD での Aβ 産生の重要なソースとして報告されており、AST 由来細胞外小胞を介して Aβ 運搬体が細胞外へ拡散されることが示されている。しかし、AST Aβ 産生と、認知障害を引き起こす神経炎症への関与に対する Alc の影響は不明である。本研究はこの点について検討を加えた。</p> <p>方法: ヒト初代 AST (HPA) を使用し、HPA 組織は免疫組織化学法で評価した。遺伝子抑制は RNA 干渉 (siRNA) で行った。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: HPA の Alc 曝露 (12.5 mM、24 時間) で AD マーカーの APP、BACE1、lncRNA CBACE1-AS、IL1β mRNA と APP、Aβ1-42、BACE1、IL1β タンパク質レベルが増加した。さらに、GFAP [AST マーカー] の発現も増加した。また、AD マーカーの mRNA とタンパク質発現は Alc 曝露時間 (3~96 時間) に依存していた。Alc 曝露で、炎症促進性サイトカイン (TNF-α、IL1β、IL6) と lncRNA BACE1-AS、Alc 代謝酵素 (ADH、ALDH-2、CYP2E1) の増加が生じ、Alc 曝露 6 時間後で 4-HNE [酸化ストレスマーカー] レベルが増加した。HPA の lncRNA CBACE1-AS 発現の siRNA による抑制で、lncRNA CBACE1-AS、APP、BACE1、TNFα、IL6、IL1β の mRNA 発現と APP、Aβ1-42、BACE1 のタンパク質発現が減少し、Aβ 生成、Alc 代謝、神経炎症での lncRNA BACE1-AS の調節的役割が確認された。</p> <p>結論: 本研究の結果は、HPA の Alc 曝露は lncRNA BACE1-AS 仲介性の AST Aβ 産生と Alc 代謝の調節不全をもたらし、酸化ストレスと神経炎症を生じることを示し、HPA での Alc による AST Aβ 生成と Alc 代謝における lncRNA BACE1-AS の関与を示唆した初めてのものである。本研究の知見は、AST 仲介性神経疾患や Alc 使用での認知障害を標的とする治療の発達の一助になると考えられる。</p>			