

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	24-227	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>			
PCSK9 inhibition attenuates alcohol-associated neuronal oxidative stress and cellular injury. PCSK9 の阻害はアルコール関連神経酸化ストレスと細胞障害を抑制する			
<b>執筆者</b>			
Wagner J, Park LM, Mukhopadhyay P, Matyas C, Trojnar E, Damadzic R, Jung J, Bell AS, Mavromatis LA, Hamandi AM, Rosoff DB, Vendruscolo LF, Koob GF, Pacher P, Lohoff FW.			
<b>掲載誌</b>			
Brain Behav Immun. 2024; 119:494-506. doi: 10.1016/j.bbi.2024.04.022.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
アルコール使用障害 AUD、PCSK9、アリロクマブ、酸化ストレス、細胞障害			38657842
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> アルコール使用障害(AUD)は神経炎症、神経酸化ストレス、神経変性過程に関連した持続的な状態である。前駆体タンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシシ 9(PCSK9)の阻害は、AUD やアルコール関連肝臓炎症の低下で効果的であることが示されている。PCSK9 は LDL 受容体(LDLR)の発現を変化させ、LDLR をリサイクルすることで LDL コレステロール(LDL-C)の調節に関与している。PCSK9 は主に肝臓に発現しているが、脳での発現も示唆されている。しかし、脳での神経生理学的な役割の詳細は、ほとんど検討されていない。本研究は、慢性アルコール曝露(CEB)ラットモデルで、PCSK9 を標的とするモノクローナル抗体のアリロクマブの中枢神経系(CNS)病理に関する効果を検討した。</p> <p><b>方法:</b> Sprague-Dawley ラットを使用し、ラットへ 35%エタノール液体飼料(CEB)とアリロクマブ(50 mg/kg、皮下投与)を6週間投与した。処置後、脳、肝臓、血液を採取して解析を行った。調製した脳切片で、脳組織は免疫蛍光組織化学法で、タンパク質(PCSK9、LDLR など)発現をELISA法で評価した。脳溶解液と血液のリポタンパク質はアッセイキットで測定した。海馬と大脳皮質のミクログリアは3,3'-ジアミノベンジジン(DAB)/免疫組織化学法で解析した。mRNAはRT-PCR法で測定した。</p> <p><b>結果:</b> アリロクマブ投与は、対照およびCEBラットの血液LDL-Cレベルを低下した。CEBラット大脳皮質でPCSK9 mRNA発現が増加したが、この増加はアリロクマブの投与で抑制された。一方、アリロクマブ投与で大脳皮質LDLR発現は増加した。さらに、アリロクマブは脳組織でのエタノールによる炎症促進性サイトカイン(TNF)とケモカイン(CCL2、CXCL3)の発現増加を低下した。また、脳血管系での内皮酸化ストレスマーカー(eNOS、p22phox)や接着因子(ICAM1、VCAM1、eSelectin)のCEBによる増加をアリロクマブは抑制した。皮質神経細胞のエタノールによる3-NT(酸化/ニトロ化ストレス)発現増加をアリロクマブは抑制した。また、アリロクマブは大脳皮質と海馬でのエタノール誘導性ミクログリア(Iba1発現)動員を抑制した。</p> <p><b>結論:</b> 本研究では、アリロクマブはエタノールで生じる脳での神経酸化ストレスを減少し、ミクログリアに関連した神経免疫相互作用を変化させて神経炎症を低下し、エタノールによる神経障害を抑制するという新たな知見を示した。AUDのようなCNS疾患のPCSK9の阻害による治療的介入は有望であると考えられる。今後、CEBの脳でのPCSK9の影響の機序の検討が必要である。</p>			