

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	24-244	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
<p>Hepatic LRP-1 plays an important role in amyloidosis in Alzheimer's disease mice: Potential role in chronic heavy alcohol feeding.</p> <p>肝臓 LRP-1 はアルツハイマー病マウスのアミロイドーシスで重要な役割を果たしている:慢性多量アルコール負荷における潜在的な役割</p>		
執筆者		
Chandrashekar DV Roules GC Jagadeesan N Panchal UR Oyegbesan A Imiruaye OE, Zhang H, Garcia J, Kaur K Win S, Than TA, Kaplowitz N, Roosan MR, Han D, Sumbria RK.		
掲載誌		
Neurobiol Dis. 2024; 199:106570. doi: 10.1016/j.nbd.2024.106570.		
キーワード		PMID:
慢性アルコール、アルツハイマー病、LRP-1、肝臓、A β 、APP/PS1 マウス		38885850
要旨		
<p>目的:慢性多量アルコール(Alc)摂取はアルツハイマー病(AD)の修正可能で重要な危険因子である。しかし、AD への影響の研究でこれまでに採用されている Alc 負荷モデルはヒトでは低-中等度 Alc 摂取に相当し、慢性多量 Alc 摂取の AD 病理への効果は検討されていない。Alc 強制胃内投与 (IAF) モデルは重篤な肝障害を生じ、ヒトでの慢性多量 Alc 摂取を最も良く模倣している。先に我々は、C57BL/6J マウスへの IAF が肝臓リポタンパク質受容体関連タンパク質 1 (LRP-1) の発現を低下させ、そのことが脳の AD に相当する変化と相関することを示した。LRP-1 は末梢アミロイドβ (Aβ) の排除で中心的な役割を果たしている。しかし、アルツハイマー病病理での重要性は検討されていない。本研究は APP/PS1 マウスで AD 病理における肝臓 LRP-1 の役割を検討した。</p> <p>方法:APP/PS1 AD モデルマウスを使用した。マウスへの Alc 負荷は胃瘻カテーテルを埋め込み、Alc 22.7 g/kg/日を 5 週間注入・投与した (IAF)。処置後、マウスから血液と脳を採取して解析を行った。肝特異的 LRP-1 発現の抑制は miR LRP-1 を静脈内投与して行った。脳(切片)組織の Aβ とミクログリアは免疫蛍光染色法で評価した。血液、肝臓、脳の Aβ は ELISA 法で測定した。肝臓の空間的遺伝子発現とタンパク質発現は NanoString GeoMx デジタル空間プロファイラー/プロテオミクス法で解析した。マウスの行動はオープンフィールド試験 (OFT) [自発運動]、Y-迷路試験 (YMT) [空間参照記憶]、営巣行動 (NB) [自発性]で評価した。</p> <p>結果:マウス IAF は APP/PS1 マウス脳で Aβ プラークに関連するミクログリアを減少し、Aβ凝集体を増加した。肝臓の遺伝子発現解析は、脳 Aβの増加は Alc による障害が生じる中心周辺肝細胞 (ゾーン 3) の肝 LRP-1 mRNA およびタンパク質の発現低下と一致することを示した。マウス IAF で脳-血液関門 (BBB) 関連 ZO-1 発現低下とシナプス後タンパク質 PSD-95 発現増加が生じ、BBB 無傷性の変化が生じていることが示された。肝特異的 LRP-1 発現抑制は APP/PS1 マウスの脳 Aβ を増加し、YMT と NB での変化はなかったが、OFT で自発運動多動性を生じた。</p> <p>結論:慢性多量 Alc 摂取は肝臓 LRP-1 発現を減少し、脳 Aβを増加した。肝特異的 LRP-1 発現抑制は同様に脳 Aβを増加し、これは APP/PS1 マウスの行動障害と関連していた。IAF による Alc 摂取で生じた肝障害は LRP-1 発現を減少して血液 Aβ排泄を低下、その結果、血液 Aβプールの増加が脳アミロイドーシスを引き起こす。さらに、BBB 無傷性の低下と Aβ プラークとミクログリアの相互作用の低下が、脳 Aβの増加に関与している。これらから、本研究の結果は、肝 LRP-1 は Alc 依存 AD で脳アミロイドの鍵となる調節因子であることを示唆している。</p>		