

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-142	B-900	24-249	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Low to moderate ethanol exposure reduces astrocyte-induced neuroinflammatory signaling and cognitive decline in presymptomatic APP/PS1 mice. 低-中等度のエタノール曝露は発症前の APP/PS1 マウスでのアストロサイトによる神経炎症情報と認知低下を抑制する			
執筆者			
Kang S, Lee J, Ali DN, Choi S, Nesbitt J, Min PH, Trushina E, Choi DS.			
掲載誌			
Sci Rep. 2024; 14(1):23989. doi: 10.1038/s41598-024-75202-w.			
キーワード			PMID:
中等度アルコール曝露、アルツハイマー病、APP/PS1 マウス、LRP1			39402264
要旨			
<p>目的: アルコール(Alc)使用障害(AUD)にはアルツハイマー病(AD)のような神経変性疾患の発症が関連している。過剰 Alc 消費は認知低下や Alc 関連認知症の重要な危険因子であることが示されている。一方、中等度の Alc 消費は認知機能低下に対して保護的であることが示されている。しかし、低-中等度エタノール曝露(MEE)がアミロイドβ(Aβ)の蓄積を抑制して脳でのプラーク形成を減少し、Aβ毒性から海馬神経細胞を防御する機序は不明である。本研究は、ADモデルのAPP/PS1 マウスを使用して、アストロサイト(AST)、LDL 受容体関連タンパク質 1(LRP1)、NF-κB p65/IKK-α/β 情報経路による神経炎症とAβ蓄積の制御に対するMEEの影響について検討した。</p> <p>方法: AD 発症前として 12~24 週齢の APP/PS1 マウスを使用した。MEE はエタノール蒸気曝露を 4 時間/日、4 日間行い、3 日間の離脱を行った。処置後、脳を採取して解析を行った。脳の AST (GFAP 染色)、Aβ42、Aβプラーク、ApoE、IL-1β、TNF-α は免疫組織化学法あるいは ELISA 法で解析した。脳のグルコース取込みは ¹⁸F-FDG/PET で評価した。マウスの認知と記憶の変化は Y-迷路試験、新奇物体認識試験、モリス水迷路試験で解析した。</p> <p>結果: MEE は APP/PS1 マウスの大脳皮質と海馬の AST (GFAP 染色)と ApoE のレベルを低下させた。さらに、MEE で LDL コレステロール (Chol)レベルは減少し、ApoE レベルとの相関が認められ、MEE は AST の ApoE 生合成を低下させて LDL-Chol を減少することが示唆された。MEE は APP/PS1 マウスの大脳皮質と海馬で LRP1 レベルを増加し、ApoE と LDL-Chol の減少に応答した LRP1 の増加が確認された。LRP1 タンパク質発現の増加は IKK-α/β-NF-κB p65 経路の抑制 (p-IKK-α/βとNF-κB p65 レベルの減少)を伴い、雄性マウス大脳皮質と海馬で IL-1βと TNF-αレベルの低下が生じた。一方、雌性マウスでは IL-1βと TNF-αレベルの変化なしに抗炎症性サイトカインの IL-4 と IL-10 が減少した。さらに、MEE は APP/PS1 マウスの大脳皮質と海馬で、AD の特徴である Aβ プラーク (Thioflavin S 染色)と Aβ42を減少した。これと一致して、MEE は APP/PS1 マウスで、FDG/PET の評価による脳活性の増加を生じ、認知と記憶での障害を正常化した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、MEE は LRP1 発現を増加して IKK-α/β-NF-κB p65 pathway を抑制して IL-1βと TNF-αを低下することと、LRP1 の増加が AST 活性と ApoE 生合成を低下させ、LDL-Chol レベルを減少することを示している。MEE は LRP1 発現を調節して神経炎症を減少し、Aβ 蓄積を抑制することで AD 病理に有益であることと、AST 由来 ApoE と LDL-Chol の減少が AD 病理の抑制で重要であることが示唆される。</p>			