

研究・調査報告書

| 分類番号   | 報告書番号  | 担当             |
|--|--------|----------------|
| B-210  | 24-279 | 元高崎健康福祉大学 八田慎一 |
| <b>題名(原題/訳)</b>  |        |                |
| Adolescent binge alcohol exposure accelerates Alzheimer's disease-associated basal forebrain neuropathology through proinflammatory HMGB1 signaling.<br>青年期の多量アルコール曝露は炎症促進性 HMGB1 情報を介してアルツハイマー病に関連する前脳基底部神経病理を加速する  |        |                |
| <b>執筆者</b>   |        |                |
| Fisher RP, Matheny L, Ankeny S, Qin L, Coleman LG Jr, Vetreno RP.  |        |                |
| <b>掲載誌</b>   |        |                |
| Front Aging Neurosci. 2025; 17:1531628. doi: 10.3389/fnagi.2025.1531628.   |        |                |
| <b>キーワード</b>   |        | <b>PMID:</b>   |
| アルコール、神経炎症、ミクログリア、コリン作動性神経、HMGB1   |        | 40046779       |
| <b>要旨</b>  |        |                |
| <p><b>目的:</b> ヒトでの研究で、大量のアルコール摂取はアルツハイマー病 (AD) 神経病理進展に関連する病因因子であることが示唆されている。アルコール使用障害 (AUD) と AD は、炎症促進性 HMGB1 [内因性 TLR4/RAGE サイトカイン様刺激タンパク質] 仲介神経免疫情報誘導と前脳基底部 (BF) コリン作動性神経変性などの共通する基礎的な神経病理を有している。青年期での多量飲酒の開始は、その後の AUD 進展の危険因子であり、HMGB1 情報を誘導して成体期まで持続する BF コリン作動性神経系の変性を生じる。しかし、青年期多量飲酒が炎症促進性 HMGB1 神経免疫情報の誘導を通じて、AD に関連する神経病理進展の危険性を上昇するかは不明である。本研究でのこの点について検討を加えた。</p> <p><b>方法:</b> AUD で青年期飲酒開始 (平均 17 歳) のヒト死後脳 BF 試料を使用した。動物実験には変異ヒト APP/PS1 発現 5xFAD 雄性および雌性マウスを使用した。マウスを交配、妊娠、出産後、出生 30 日 (P30) - P50 (青年期) で間欠的エタノール曝露 (5 g/kg/日、2 日間隔経口投与) 行い (AIE)、P100 (成体期) で BF の AD 関連神経病理を評価した。また、AIE 処置 5xFAD 雌性マウスへグリチルリチン酸 (HMGB1 阻害剤) を P56-100 で投与し、P100 で BF の解析を行った。BF 組織は免疫 (蛍光) 組織化学法で評価し、遺伝子発現は RT-PCR 法で解析した。</p> <p><b>結果:</b> AUD ヒト死後脳 BF で <i>Hmgb1</i> と HMGB1 受容体の <i>Rage</i> と <i>Tlr4</i> の発現増加、ミクログリア (MG) 活性化 (<i>Iba-1</i> と <i>CD68</i> の増加)、コリン作動性神経細胞マーカー (<i>ChAT</i>) の減少と、これに関連した細胞内 <math>A\beta_{1-42}</math> 蓄積の増加が示された。成体期 5xFAD 雌性マウスで、AIE は AD に関連した <i>Hmgb1</i> の誘導、MG 活性化、BF <i>ChAT+</i> コリン作動性神経細胞の減少を促進したが、雄性マウス BF での AIE による変化は見られなかった。成体期 5xFAD 雌性マウスの AIE 後のグリチルリチン酸投与は、AD に関連した HMGB1 神経免疫情報誘導、MG 活性化、BF コリン作動性神経細胞の持続的減少の AIE による促進を回復した。</p> <p><b>結論:</b> 本研究は、青年期飲酒開始 AUD ヒト死後脳 BF での炎症促進性 HMGB1-RAGE/TLR4 の誘導、MG 活性、<math>A\beta_{1-42}</math> 蓄積、コリン作動性神経細胞の減少を示した。また、5xFAD 雌性マウス BF で AIE は AD に関連する HMGB1 誘導、MG 活性化、コリン作動性神経細胞減少を促進した。これらのことから、本研究の結果は、青年期の多量エタノール曝露は、HMGB1 仲介性神経免疫情報を介して成体期 BF での AD 関連神経病理の開始に関連した、これまでに過小評価されている病因因子である可能性を示唆している。</p> |        |                |