

研究・調査報告書

報告書番号	担当
37	高崎健康福祉大学薬学部細胞生理化学研究室
題名 (原題/訳) Activation of nuclear PPAR- γ receptors by the antidiabetic agent pioglitazone suppresses alcohol drinking and relapse to alcohol seeking. 糖尿病治療薬ピオグリタゾンによる核内 PPAR- γ 受容体の活性化はアルコール摂取とアルコール探索行動の再発を抑制する	
執筆者 Stopponi S, Somaini L, Cippitelli A, Cannella N, Braconi S, Kallupi M, Ruggeri B, Heilig M, Demopulos G, Gaitanaris G, Massi M, Ciccocioppo R.	
掲載誌 (番号又は発行年月日) Biol Psychiatry. 69(7):642-649 (2011)	
キーワード アルコール依存症、糖尿病治療薬、ピオグリタゾン、PPAR γ 受容体、GW9662	
要 旨 背景と方法： ピオグリタゾンとロシグリタゾンは糖尿病治療薬チオゾリジン化合物 (TZDs) である。これらの化合物は最初に抗酸化物として開発され、その後、インスリン抵抗性と 2 型糖尿病の臨床的治療薬として認可された。TZDs は、脳の神経やグリアに発現しているペルオキシソーム増殖剤活性化受容体- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ : PPAR- γ) に高親和性で結合し、活性化する。本研究では、ラットを用いて、TZDs による PPAR- γ の活性化がアルコール摂取やアルコール探索行動の再発、アルコール離脱症状にどのような効果を生じるか検討した。 結果： ピオグリタゾン (0、10、30 mg/kg) とロシグリタゾン (0、10、30 mg/kg) による PPAR- γ の活性化はラットでのアルコール摂取を低下させた。この効果は、側脳室への PPAR- γ 選択的拮抗薬 GW9662 (5 μ g/ラット) の前処置で抑制された。このことは、TZDs は、中枢神経系 PPAR- γ を介して作用していることを示している。ピオグリタゾンは薬理的ストレス負荷物質であるヨヒンビンで惹起されるアルコール探索行動の再現や再発類似行動を消失した。しかし、アルコールが引き金となる再発には効果がなかった。アルコールの自発的摂取の実験では、ピオグリタゾンはアルコール摂取行動を抑制した。また、ピオグリタゾンはアルコール離脱症状の身体的徴候の出現を阻止した。 結論： 本研究の結果は、アルコール依存症や、さらにその他の依存症における脳 PPAR- γ の役割に関して新たな情報をもたらすものであり、ピオグリタゾンがその治療薬となりうることを示している。	