研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-151	B-210	17-258	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Beneficial effects of low alcohol exposure, but adverse effects of high alcohol intake on glymphatic function.
グリンファティック機能に対する低用量アルコール曝露の有益な効果と高用量アルコール摂取の有害な効果

執筆者

Lundgaard I, Wang W, Eberhardt A, Vinitsky HS, Reeves BC, Peng S, Lou N, Hussain R, Nedergaard M.

掲載誌

Sci Rep. 2018; 8:2246. doi: 10.1038/s41598-018-20424-y.

キーワード	PMID:
アルコール、グリンファティック機能、脳、代謝物排出、AQP4	29396480

要　旨

目的：過剰な量のエタノールの長期摂取は、認知機能障害や神経伝達物質不均衡、脳萎縮などの悪影響を脳に与える。神経画像研究は、慢性アルコール中毒者の 10%で白質と灰白質の容量が低下し、この低下とは逆に、脳での脳脊髄液（CSF）含量が増加していることを示している。過剰な量のアルコール消費が健康被害をもたらすことは明白であるが、一方、低用量のアルコールが健康に有益である可能性が示されている。近年我々は、末梢リンパ系に連関した脳全般の代謝物排出系である、高度に組織化された CSF-細胞間質液交換系“グリンファティック系”について報告した。本研究は、急性および慢性エタノール曝露と離脱がグリンファティク系に与える効果について検討した。

方法：雄性 C57BL/6 系マウスを使用した。急性実験では、エタノール（低用量 0.5、中用量 1.5、高用量 4 g/kg）を腹腔内投与し、慢性実験では 1 日一度、30 日間投与した。グリンファティック機能は、マウス大槽にトレサー（Alexa 抱合 BSA）を注入し、30 分間循環させた後、脳切片を調製して脳領域での蛍光シグナルを測定して解析した。排出実験では、マウスにトレサー注入後 180 分間循環させ、PBS 緩衝液で 2 分間環流した後、蛍光シグナルを測定した。組織の GFAP［活性化星状細胞マーカー］とアクアポリン水チャネル 4（AQP4）は免疫組織化学法で解析した。

結果：高用量の急性および慢性エタノール曝露は、マウスのグリンファティック機能を著しく抑制した。また、高用量エタノール曝露は、GFAP 発現を増加し、星状細胞特異的 AQP4 の誤局在を生じたが、いくつかのサイトカインのレベルを減少した。低用量の急性および慢性エタノール曝露は、マウスのグリンファティック機能を上昇した。また、低用量の慢性エタノール投与では、GFAP 発現が低下し、一方、サイトカイン発現パターンの変化は認められなかった。

結論：本研究の結果は、エタノールはグリンファティック系に対して J-カーブ効果を有することを示唆している。低用量のエタノールはグリンファティック機能を上昇し、代謝廃棄物や毒性タンパク質の細胞間質液からの排出を促進することが推測される。逆に、高用量のエタノール摂取は、活動的な神経膠症を誘導し、グリンファティック機能を混乱させる。これらのことは、多量飲酒者で見られる認知症の危険性の高さに関与しているを考えられる。