

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	21-203	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Fenofibrate (a PPAR- α agonist) administered during ethanol withdrawal reverts ethanol-induced astrogliosis and restores the levels of glutamate transporter in ethanol-administered adolescent rats. ラットでエタノール離脱期のフェノフィブラート(PPAR- α 刺激薬)の投与はエタノールによるアストログリオシスを回復しグルタミン酸輸送体レベルの低下を改善する			
執筆者			
Villavicencio-Tejo F, Flores-Bastías O, Marambio-Ruiz L, Pérez-Reytor D, Karahanian E.			
掲載誌			
Front Pharmacol. 2021; 12:653175. doi: 10.3389/fphar.2021.653175.			
キーワード			PMID:
アルコール使用障害(AUD)、フィブラート、グルタミン酸輸送体、神経炎症			33959021
要旨			
<p>目的: 高用量のエタノール摂取は神経炎症を生じ、このことが慢性エタノール消費持続の原因になると考えられている。神経炎症はグルタミン酸輸送体(GLT-1)発現を低下させ、皮質辺縁系報酬領域でのドーパミン遊離の引き金となるグルタミン酸レベルを上昇し、長期の飲酒行動をもたらす。エタノール消費以外のモデル実験で、フィブラート類による PPARαの活性化が神経炎症を阻害することが示されている。しかし、エタノールによる神経炎症に対するフィブラート類の効果はこれまでに検討されていない。先に我々は、フェノフィブラートの投与でラットのエタノール消費が減少することを報告した。本研究では、エタノールによる神経炎症と GLT-1 レベルの変化に対するフェノフィブラートの効果について検討した。</p> <p>方法: 雄性 Sprague-Dawley 系ラットを使用した。多量エタノール投与は 30 日齢のラットで 2 g/kg/日のエタノールを 4 週間、強制経口投与して行った。エタノール投与後、フェノフィブラート(50 mg/kg/日)を 14 日間、強制経口投与した。処置後、脳を採取し、海馬、視床下部、前頭前皮質の GLT-1、GFAP(神経炎症マーカー)、リン酸化 IκBα (pIκBα) [IκBαは NF-κB 阻害タンパク質でリン酸化で神経炎症過程が進行する]の発現レベルをウェスタンブロット法で測定した。</p> <p>結果: エタノール投与は、海馬と視床下部の GFAP レベルを増加し、このことは、この領域でのアストロサイトの活性化を示している[アストロサイトは、脳で PPARα を最も多く発現している]。同様に、エタノールは海馬、視床下部、前頭前皮質の pIκBαレベルを増加した。フェノフィブラートは、3 領域の GFAP と pIκBαの発現を低下させた。これらの結果は、フェノフィブラートはアストログリオシスと NF-κB 活性化を回復することを示している。さらに、エタノール投与で前頭前皮質と海馬の GLT-1 発現が減少し、フェノフィブラート投与は両脳領域での GLT-1 発現の減少を回復した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、フェノフィブラートは、エタノールによるアストロサイト活性化マーカー(GFAP)の発現増加を抑制、NF-κB 阻害タンパク質(IκBα)リン酸化レベルの上昇を改善、神経炎症関連遺伝子の活性化を阻止、GLT-1 発現の減少を回復、グルタミン酸伝達の強度を正常化することでエタノール消費を低下することを示唆している。エタノール解毒後の離脱期でのフェノフィブラートの投与は、再燃の重篤度を低下することで有効な治療選択肢になると考えられる。</p>			