

研究・調査報告書

| 分類番号 | | 報告書番号 | 担当 |
|--|-------|--------|----------------|
| B-139 | B-740 | 21-212 | 元高崎健康福祉大学 八田慎一 |
| 題名(原題/訳) | | | |
| Chronic low-dose alcohol consumption attenuates post-ischemic inflammation via PPAR γ in mice. マウスで低用量の慢性アルコール消費は PPAR γ を介して虚血後炎症を抑制する | | | |
| 執筆者 | | | |
| Li C, Li J, Loreno EG, Miriyala S, Panchatcharam M, Lu X, Sun H. | | | |
| 掲載誌 | | | |
| Int J Mol Sci. 2021; 22(10):5121. doi: 10.3390/ijms22105121. | | | |
| キーワード | | | PMID: |
| アルコール、虚血性脳卒中、PPAR γ 、炎症、再灌流障害、GW9662 | | | 34066125 |
| 要旨 | | | |
| <p>目的: 虚血性脳卒中 (IS) は、死亡や永続的な障害を生じる主要な原因である。虚血部位の再疎通と再灌流療法が重要であるが、再灌流は脳虚血/再灌流 (I/R) 障害を生じることがある。I/R 脳障害の機序の 1 つとして虚血後炎症応答がある。最近我々は、低用量のアルコール消費 (LAC) が虚血性脳障害で重要な虚血後炎症応答を抑制することを見出した。LAC の有益な効果は、細胞核 PPARγ 発現/DNA 結合活性化の増加と関連していることが示唆されている。PPARγ は血管内皮と中枢神経系で発現している。PPARγ の薬理的活性化は I/R 脳障害を防ぐことが示されており、PPARγ 活性化の神経保護作用が虚血後炎症の軽減に関連していることが示唆されている。このことから、本研究は、一過性局所的脳虚血に対する LAC の抗炎症効果における PPARγ の役割を検討した。</p> <p>方法: <i>In vivo</i> の実験では、内皮特異的 PPARγ 欠損マウスと C57Bl/6J マウス (WT) を使用した。エタノール (EtOH) はマウスへ 0.7 g/kg/日を 8 週間強制経口投与し、PPARγ 選択的遮断薬 GW9662 は 7 週目から 2 週間腹腔内投与した。実験的脳虚血は、90 分間の片側中大脳動脈閉塞 (MCAO) で行い、MCAO/24 時間再環流の 90 分後に脳組織を調製して、I/R 障害、マンガンスーパーオキシドジスムターゼ (MnSOD) 発現、接着因子、好中球浸潤、ミクログリア活性化を評価した。脳梗塞サイズはニッスル染色で測定した。好中球浸潤 (MPO 染色) とミクログリア活性化 (Iba1 発現) は免疫組織化学染色で測定した。<i>In vitro</i> の実験では、マウス脳微小血管内皮細胞 (MBMVEC) を用い、PPARγ と MnSOD 発現に対する慢性アルコール曝露の影響を評価した。タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。</p> <p>結果: EtOH 投与 WT の大脳皮質 (<i>in vivo</i>) と低濃度 EtOH 処置 MBMVEC (<i>in vitro</i>) で PPARγ と MnSOD 発現が増加し、一方、GW9662 は EtOH による MnSOD の発現増加を <i>in vivo</i> および <i>in vitro</i> で阻害した。マウスで 8 週間の EtOH 負荷は、I/R 脳障害を減少し、虚血後炎症応答 (細胞内接着分子 ICAM-1 と E-セレクトインの増加、ミクログリア活性化、好中球浸潤) を軽減した。GW9662 処置と PPARγ 欠損は、EtOH 未投与 WT での I/R 脳障害と炎症応答に影響しなかったが、しかし、マウスへの EtOH 投与で見られた神経保護効果を消失した。さらに、GW9662 と PPARγ 欠損は、虚血後の接着因子の発現と好中球浸潤に対する LAC の阻害効果を低下させた。</p> <p>結論: 本研究の結果は、LAC は PPARγ の活性化を介して虚血後炎症を抑制することで、I/R 脳障害に対して保護効果を持つことを示唆している。慢性アルコール消費は IS の病理を変化させる。IS に対するアルコールの影響の理解は、IS の臨床的管理を進展させるのみならず、非アルコール使用者の IS の新たな治療を導くと考えられる。</p> | | | |