

研究・調査報告書

| 分類番号 | | 報告書番号 | 担当 |
|--|-------|--------|--------------|
| B-141 | B-210 | 16-234 | 高崎健康福祉大学 |
| 題名(原題/訳) | | | |
| Sex differences in alcohol consumption and alterations in nucleus accumbens endocannabinoid mRNA in alcohol-dependent rats. アルコール消費における性差とアルコール依存ラットの側坐核内因性カンナビノイド mRNA の変化 | | | |
| 執筆者 | | | |
| Henricks AM, Berger AL, Lugo JM, Baxter-Potter LN, Bieniasz KV, Craft RM, McLaughlin RJ. | | | |
| 掲載誌 | | | |
| Neuroscience. 2016; 335:195-206. doi: 10.1016 | | | |
| キーワード | | | PMID: |
| アルコール、内因性カンナビノイド、性差、側坐核、エストラジオール | | | 27578612 |
| 要旨 | | | |
| <p>目的: アルコールは、米国だけで年間 88,000 人の死亡要因になっているが、男性と女性でのアルコール関連死亡者数は均等ではない。男性では男性全死亡者数の 5%はアルコールに関連するが、女性の場合はわずかに 1%である。近年、女性での問題飲酒が増加しており、アルコール依存でみられる性差に関係する機序を理解することが、効果的な薬物療法のために必要とされる。内因性カンナビノイド(ECB)系は、アルコールの報酬効果に関与している中脳辺縁系ドパミン(DA)伝達の重要な調節因子である。ECB系は、性的二型性[性別で個体の形質が異なる現象]を示し、男性と女性では脳 ECB レベルが異なっていることが報告されており、アルコールに関してみられる性差に関与している可能性がある。ECB系はカンナビノイド受容体 1(CB1R)とそのリガンドのアナンドアミド(AEA)と 2-アラキドノイルグリセロール(2-AG)から構成されている。本研究は、急性離脱時のアルコール依存ラット側坐核(NAc)における ECB 系の発現と、アルコール消費や不安様行動での性差との関連について検討した。</p> <p>方法: 雄性および雌性 Wistar 系ラットを使用した。アルコールはラットへ甘味料-アルコール(10%(w/v))置換法で3週間投与してアルコール消費が安定した後、慢性間欠的アルコール(CIA)蒸気曝露を6週間行い、アルコール依存を形成した。また、依存形成後アルコール摂取(急性離脱(AW))は CIA 処置を開始してから4週間後、ラットに10%アルコールを30分間3回、週2回摂取させて行った。不安様行動は、明暗箱試験で、運動活性はオープンフィールド試験で解析した。また、エストラジオール(E2)の関与について、卵巣摘出(OVX)ラットで検討した。ECB系 mRNA 発現は定量 RT-PCR 法で測定した。</p> <p>結果: CIA 曝露をされた雄性ラットでは、AW 時のアルコール消費が上昇し、側坐核での N-アシルホスファチジルエタノールアミンホスホリパーゼ D (NAPEPLD) [AEA の合成酵素]、DAG リパーゼα (DAGLα) [2-AG の合成酵素]、モノアシルグリセロールリパーゼ (MAGL) [2-AG の分解酵素]の mRNA 発現は低下した。アルコール依存雌性ラットでも AW 時のアルコール消費の上昇が見られたが、この変化は、依存形成していない対照ラットでも観察され、NAc ECB系 mRNA 発現での差異も見られなかった。しかし、これらの変化を性周期から解析すると、対照雌性ラットでは発情前と発情期に NAc ECB系 mRNA 発現が上昇したが、依存形成ラットでは変化なかった。OVX ラットでアルコール摂取や ECB系 mRNA での変化は見られなかった。一方、OVX ラットへの E2 投与で DAGLαと MAGL の mRNA 発現は低下し、E2 は 2-AG の合成と分解に影響していることが示唆された。依存形成で生じる不安様行動の亢進や運動活性の低下では、性差は見られなかった。</p> <p>結論: 本研究の結果は、非依存ラットでアルコール消費における性的二型性があることを示し、離脱期の NAc ECB系 mRNA 発現の E2 による変化が、アルコール依存形成でみられる性差の機序となっていることを示唆している。</p> | | | |