研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-142	B-210	20-254	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Differential importance of nucleus accumbens Ox1Rs and AMPARs for female and male mouse binge alcohol drinking.
雌性および雄性マウスの過剰アルコール摂取に対する側坐核オレキシン 1 受容体（Ox1R）と AMPA 型グルタミン酸レセプター（AMPAR）の関与の性特異性

執筆者

Kwok C, Lei K, Pedrozo V, Anderson L, Ghotra S, Walsh M, Li L, Yu J, Hopf FW.

掲載誌

Sci Rep. 2021; 11(1):231. doi: 10.1038/s41598-020-79935-2.

キーワード	PMID:
アルコール使用障害（AUD）、側坐核、性差、オレキシン 1 受容体（Ox1R）AMPA 型グルタミン酸レセプター（AMPAR）、SB-334867	33420199

要　旨

目的：アルコール使用障害（AUD）は、依然として、医療費や社会的および経済的負担を伴った重要な健康問題である。特に、AUD の治療で問題となる致命的な障害は過剰飲酒である。このためアルコール（Alc）の過剰飲酒をもたらす機序を明らかにすることが重要になる。一方、近年、女性の有害な飲酒が増加していることから、過剰飲酒を促進する性特異的な機序を理解することが必要される。過剰飲酒を誘発する機序として、我々は側坐核穀部（NAc-S）とオレキシン 1 受容体（Ox1R）および AMPA 型グルタミン酸レセプター（AMPAR）に着目した。Ox1R は雄性マウスの多量飲酒に関与し、一方、カルシウム透過性 AMPAR（CP-AMPAR）は依存関連行動の亢進に関与していることが報告されている。本研究は、性差に関連して過剰飲酒を誘導する機序に対する NAc-S の Ox1R と CP-AMPAR の関与について検討した。

方法：雌性マウス（FM）および雄性 C57BL6/J マウス（MM）を用い、エタノール（15%$^{v}/_{v}$）は限定接近［2 時間/日、5 日間/週］暗期飲酒（DID）2 ボトル選択法で 3 週間投与した。強迫的 Alc 摂取は、キニン抵抗性 Alc 摂取［100 μM キニン含有 Alc］で評価した。NAc-S への Ox1R 阻害剤 SB-334867（SB）と CP-AMPAR 阻害剤 1-ナフチルアセチルスペルミン（NASPM）の投与は 留置カニューレを介して行った。

結果：以前の報告と一致して、FM の Alc 摂取量は、MM と比べて多かった。NAc-S の Ox1R の阻害で、MM とは異なり、FM の Alc 摂取は抑制されなかった。一方、SB（3 mg/kg）の腹腔内末梢投与で強迫的 Alc 摂取は、FM および MM で減少し、このことは、嫌悪抵抗性摂取のような Alc 飲酒には両性で Ox1R が関与しているが、FM の過剰飲酒には NAc-S Ox1R は必要とされないことを示唆している。また、高用量（30 mg/kg）の SB の末梢投与で両性の過剰飲酒が抑制された。NAc-S の Ox1R とは対照的に、NAc-S CP-AMPAR の阻害で、両性の Alc 摂取が減少した。

結論：本研究の結果は、NAc-S は CP-AMPAR を介して、両性で多量飲酒を調節し、Ox1R は MM でのみ飲酒を誘導していることを示唆している。また、SB の末梢投与で両性の強迫性飲酒が阻害されることから、Ox1R は MM と同様に、FM のある形態の病理的 Alc 飲酒の調節に関与していることが示唆される。本研究は、過剰 Alc 摂取を促進する性特異的機序ならびに両性に共通の機序と治療的介入の標的の可能性について、新たな知見を提示するものである。