

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	21-204	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Endocannabinoid signaling in the lateral habenula regulates pain and alcohol consumption. 外側手綱核の内因性カンナビノイド情報伝達は疼痛とアルコール消費を調節している			
執筆者			
Fu R, Tang Y, Li W, Ren Z, Li D, Zheng J, Zuo W, Chen X, Zuo QK, Tam KL, Zou Y, Bachmann T, Bekker A, Ye JH.			
掲載誌			
Transl Psychiatry. 2021; 11(1):220. doi: 10.1038/s41398-021-01337-3.			
キーワード			PMID:
アルコール使用障害、外側手綱核、Hyperalgesia、内因性カンナビノイド			33854035
要旨			
<p>目的: アルコール使用障害 (AUD) は慢性疼痛と密接に関連しており、両者には共通の神経回路が関与していることから、慢性疼痛状態がアルコールの使用様式に影響を与え、一方、AUD が痛覚感受性に影響する可能性がある。このことから、AUD 患者でしばしば生じる痛覚過敏 (Hyperalgesia) は、過剰な飲酒と再燃の誘因となる。痛覚過敏では外側手綱核 (LHb) が重要な役割を果たしている。また、我々は LHb が AUD に関連した不安やうつ様行動で重要な役割を果たしていることを示した。これまでの研究で、内因性カンナビノイド (eCB) 情報伝達が薬物依存や痛覚に関与していることと、LHb は eCB 機構の中核構成要素を含むことが示唆されている。しかし、LHb の eCB 情報伝達に対する AUD の効果や AUD 関連疼痛、アルコール消費における LHb eCB 情報伝達の役割は分かっていない。本研究はこれらの点について検討を加えた。</p> <p>方法: 雄性 Long-Evans 系ラットを使用した。ラットへの慢性間欠的エタノール (EtOH) 処置 (CIE) はエタノール蒸気を 14 時間/日、8-12 週間投与して行った。CIE の 24 時間後 (離脱) に脳を調製して LHb の解析を行った。ラットの自発的 EtOH 消費は、20% EtOH-2 ボトル自由選択法 (IA2BC) とオペラント条件付け法で検討した。侵害受容感受性は Von Frey フィラメント機械疼痛試験と温熱感受性試験で評価した。タンパク質はウエスタンブロット法で、mRNA は RT-qPCR 法で測定した。</p> <p>結果: EtOH 曝露後離脱で、ラット LHb の eCB 関連遺伝子 (<i>Mgll</i>, <i>Daglb</i>) mRNA とモノアシルグリセロールリパーゼ (MAGL) [eCB 分解酵素] タンパク質レベルが増加し、<i>Cnr1</i> mRNA とカンナビノイド受容体 1 (CB1R) タンパク質レベルが減少した。また、EtOH 曝露後の離脱で、ラットは機械性および温熱性侵害刺激に対する痛覚過敏を示した。一方、MAGL 阻害薬 JZL184、脂肪酸アミド加水分解酵素 (FAAH) [eCB 分解酵素] 阻害薬 URB597、CB1R 刺激薬 WIN55,212-2 の LHb 内投与で、EtOH 投与の有無とは無関係に鎮痛効果が生じ、EtOH 曝露で eCB 痛覚応答は変化しないことが示された。LHb 内への CB1R 逆作動薬リモナバンの投与で、前述した薬物による鎮痛効果は消去された。リモナバンの単独投与で対照ラットでは痛覚過敏が生じたが、EtOH 曝露ラットでの効果はなかった。さらに、LHb 内への JZL184、URB597、あるいは WIN55,212-2 の投与で、EtOH 自己投与 (IA2BC とオペラント条件付け) の EtOH 消費が減少した。</p> <p>結論: アルコール離脱は LHb の CB1R レベルを減少し、MAGL mRNA レベルを増加する。また、LHb の MAGL や FAAH の阻害は、痛覚過敏と EtOH 消費を減弱させる。これらのことから、LHb eCB はアルコール消費と AUD 関連痛覚過敏の重要な調節因子であることが示唆される。</p>			