

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-142	B-210	24-224	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Des-acyl ghrelin reduces alcohol intake and alcohol-induced reward in rodents. デスアシルグレリンはラットのアルコール摂取とアルコール誘発性報酬を減少する			
執筆者			
Witley S, Edvardsson CE, Aranäs C, Tufvesson-Alm M, Stalberga D, Green H, Vestlund J, Jerlhag E.			
掲載誌			
Transl Psychiatry. 2024; 14(1):277. doi: 10.1038/s41398-024-02996-8.			
キーワード			PMID:
アルコール使用障害 AUD、デスアシルグレリン、報酬、嗜好性			38965230
要旨			
<p>目的: アルコール (Alc) 使用障害 (AUD) の機序は複雑で、Alc 誘発性報酬への腹側被蓋野 (VTA) から側坐核 (NAc) へのドパミン作動性神経細胞の関与が示されている。腸-脳ペプチドで食欲促進ペプチドの(アシル化型)グレリンは Alc 関連応答を亢進し、Alc 関連行動の重要な調節因子であると考えられている。循環グレリンで主要なのは非オクタノイル化型(非アシル化型)のデスアシルグレリン (DAG) であるが、しかし、報酬過程などの Alc 応答での DAG の役割は不明である。DAG は食物摂取を低下させることから、DAG は動物モデルで Alc 関連応答を減弱させることが推測される。本研究は、この点について検討を加えた。</p> <p>方法: Wistar ラットと NMRI マウスを使用した。Alc 摂取に対する DAG の影響は、ラットへ間欠的 2 ボトル選択法 (20%EtOH、3 日/週、10 週間) (I2BC) で Alc を投与し、DAG (1 mg/kg、腹腔内投与) を急性および反復投与して評価した。また、処置後、脳を採取してモノアミン含量を HPLC-EC 法で測定した。血清 DAG、グレリン、オベスタチン[グレリン拮抗摂食抑制作用]レベルに対する Alc 自発的長期摂取 (I2BC、12 週) の影響は ELISA 法で測定した。DAG の Alc 関連行動への影響は、自発運動活性とマウスの条件付け場所嗜好性試験 (CPP) (報酬行動と報酬記憶) で評価した。NAc 穀部のドパミン遊離はラット <i>in vivo</i> 微小透析法で解析した。<i>In vitro</i> の実験には CHO-K1 細胞を使用し、DAG のドパミン輸送体に対する影響をアッセイキットで、5-HT_{2A} 受容体、CB1 受容体、μ-オピオイド受容体の活性変化は Aquoscreen assay を用いて測定した。</p> <p>結果: ラットへの DAG の急性、反復投与は用量依存性に Alc 摂取を減少し、DAG の反復処置で雄性ラット VTA のドパミン代謝レベルが上昇した。マウスで Alc 誘発性自発運動活性の上昇は DAG で遮断された。DAG は CPP での Alc の報酬効果を減弱させたが、報酬記憶には影響しなかった。ラット NAc で Alc によるドパミン遊離を DAG は阻止した。DAG は Alc 報酬記憶や記憶に関連する海馬の神経伝達に影響しなかった。また、さらに、循環 DAG レベルと、雄性ラットではなく、雌性ラットの Alc 摂取が正に相関していた。一方、DAG はドパミン、ノルエピネフリン、セロトニンの輸送体や、5-HT_{2A} 受容体、CB1 受容体、μ-オピオイド受容体に影響を与えなかった (DAG はこれらの受容体に結合しない)。</p> <p>結論: 本研究の結果は、DAG はグレリンとは反対に、Alc 関連応答 (摂取、報酬効果、嗜好性) を抑制することを示している。これらの知見はグレリン作動性情報経路で調節されている行動の理解につながるものと考えられる。</p>			