

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	24-268	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
LEAP2, a ghrelin receptor inverse agonist, and its effect on alcohol-related responses in rodents. 齧歯類でのグレリン受容体逆作動薬 LEAP2 とアルコール関連応答に対するその効果			
執筆者			
Tufvesson-Alm M, Aranäs C, Blid Sköldheden S, Vestlund J, Edvardsson CE, Jerlhag E.			
掲載誌			
Transl Psychiatry. 2024; 14(1):401. doi: 10.1038/s41398-024-03136-y.			
キーワード			PMID:
アルコール使用障害 AUD、グレリン受容体、LEAP2、逆作動薬、側坐核			39358354
要旨			
<p>目的: アルコール使用障害(AUD)は望ましくない結果にも関わらずアルコール消費を止められないことで特徴付けられる慢性疾患である。アルコールの急性効果には、側坐核のドーパミン遊離で仲介される報酬作用が関与している。一方、AUD で作用している可能性のある機序として、腸-脳ペプチドのグレリンとその受容体(GHSR)の関与がある。グレリンと GHSR は摂食での役割が示されているが、さらに報酬過程への影響も認識されている。グレリン経路の新たな基質として、GHSRの内因性逆作動物質、肝臓発現抗菌ペプチド2(LEAP2, liver-expressed antimicrobial peptide 2)が同定された。LEAP2 は主に小腸と肝臓で発現しており、脳での発現も示されている。LEAP2 の摂食と報酬の調節への関与が報告されているが、アルコール応答への効果や中枢神経に対する影響の詳細は不明である。本研究はアルコールによる中脳辺縁ドーパミン系の変化とアルコール摂取に対するLEAP2の影響について検討を加えた。</p> <p>方法: NMRI マウスと Rcc/Han ラットを使用した。急性アルコール(1.75g/kg)応答はマウスへ腹腔内投与して、自発的アルコール摂取はラットへ 20%間欠的 2 ボトル選択法で 6 週間投与して解析した。LEAP2(5.5 g)はマウスあるいはラットの第三脳室(icv)へ投与した。実験後、血液と脳を採取し解析を行った。アルコール関連行動はマウスでオープンフィールド試験、条件付け場所嗜好性試験(CPP)[アルコール報酬記憶]で評価した。マウス側坐核(NAc)のドーパミン遊離は <i>in vivo</i> 微小透析法で測定した。LEAP2 は ELISA 法で測定した。</p> <p>結果: 中枢投与 LEAP2 は雄性マウスでアルコールによる運動刺激を阻止し、アルコール報酬記憶を抑制し、NAc のアルコール誘導性ドーパミン遊離を減弱した。さらに、LEAP2 は雄性および雌性ラットのアルコール消費を減少した。しかし、雄性ラットで高アルコール摂取ラットと低アルコール摂取ラットの血清 LEAP2 レベルの違いは見られなかった。LEAP2 はアルコール消費雄性ラットの食物摂取量を低下し、雌性ラットの体重を減少した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、末梢グレリン系ではなく、中枢 LEAP2 は齧歯類でのアルコール関連応答を抑制することを示した。本研究の知見は AUD におけるグレリン系の役割の理解に貢献するものである。</p>			