

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-142	B-210	24-284	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>			
Midbrain ghrelin receptor signalling regulates binge drinking in a sex specific manner. 中脳グレリン受容体情報は性特異の様式で多量飲酒を制御している			
<b>執筆者</b>			
Pearl AJ, Maddern XJ, Pinares-Garcia P, Ursich LT, Anversa RG, Shesham A, Brown RM, Reed FM, Giardino WJ, Lawrence AJ, Walker LC.			
<b>掲載誌</b>			
Nat Commun. 2025; 16(1):2568. doi: 10.1038/s41467-025-57880-w.			
<b>キーワード</b>			PMID:
アルコール使用障害 AUD、中脳、性差、動眼神経副核、グレリン受容体			40089486
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> 危険飲酒の割合が特に女性で上昇しているが、生物学的変数としての性別が重要な因子として注目を集めている。このことから、女性でのアルコール使用障害 (AUD) に関与している神経機序の研究と性差の理解が効果的な治療の進展に欠かせない。動眼神経副核 (EW、Edinger-Westphal nucleus) はコカイン・アンフェタミン調節転写産物 (CART) やウロコルチン (Ucn1) などの神経ペプチド発現が豊富な構造であり、EW の主要区分の 1 つは中枢神経系へ投射する神経細胞から成る中枢投射性 EW (EWcp) である。EWcp はアルコール消費の鍵となる調節因子として推測されている。近年の研究で EWcp 内には CART や Ucn1 を発現しているペプチド作動性 (EWcp<sup>peptidergic</sup>) 細胞と vGlut2 を発現しているグルタミン酸作動性 (EWcp<sup>glutamatergic</sup>) 細胞の存在が示されている。しかし、これらの EWcp 細胞のアルコール消費調節や、その性特異性は良く分かっていない。一方、EWcp 細胞は摂食調節に関与するグレリン受容体 (GHSR) を発現している。グレリン/GHSR とアルコール消費/探索との関連性が報告されているが、その中心機序は十分に理解されていない。これらのことから、本研究は、EWcp<sup>peptidergic</sup> 細胞の多量アルコール消費制御における性差と、性特異性への EWcp GHSR 情報の関与について検討を加えた。</p> <p><b>方法:</b> C57BL/6J マウスを使用し、暗期飲酒法でエタノール (10%) を投与して、アルコール消費量を測定した。遺伝子操作のため以下のマウスを使用した: iCART-Cre、vGlut2-Cre、DAT-Cre。一部の実験では雌性マウスの卵巣除去 (OVX) を行った。EW CART 発現 (EW<sup>CART</sup>) 細胞の抑制は化学遺伝学手法 (hM4Di) で、EW の <i>Ghsr</i> 発現抑制は shRNA 法で行った。EW 細胞と腹側被蓋野 (VTA) 細胞の <i>Ghsr</i> 発現の特性は、脳切片 RNAscope、RT-PCR、ホールセルパッチクランプ法で解析した。JMV2959 (GHSR1a 拮抗薬) と LEAP2 (GHSR1a 逆作動薬) は EW 内へ直接注入した。</p> <p><b>結果:</b> EW<sup>CART</sup> 細胞 (EWcp<sup>peptidergic</sup> 細胞) の化学遺伝学抑制で、雄性マウスではなく雌性マウスで特異的に多量飲酒が減少した。雌性マウスで、EWcp<sup>peptidergic</sup> 細胞の阻害 (hM4Di) はグレリン誘導性飲酒を阻止した。雌性マウスの EWcp<sup>glutamatergic</sup> 細胞や VTA 細胞ではなく、EWcp<sup>peptidergic</sup> 細胞の <i>Ghsr</i> 発現抑制で多量飲酒が減少した。これらは、EWcp<sup>peptidergic</sup> 細胞での効果は GHSR に仲介されていることを示している。また、OVX 実験は、この効果は循環中の性ホルモンとは無関係であることを示した。雌性マウスは高い EWcp <i>Ghsr</i> 発現を示し、EWcp<sup>peptidergic</sup> 神経細胞はグレリンに対してより高い感受性を有していた。さらに、LEAP2 や JMV2959 の EWcp 内への投与で多量飲酒が減少し、グレリンの直接的作用が示唆された。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、EWcp は雌性マウスで GHSR を介して過剰アルコール消費を制御する重要な調節因子であることを明らかにし、アルコール消費とグレリン系との関連の基盤となる知見を提示するものである。また、本研究は脳内におけるグレリン/ GHSR1a 作用の性差および過剰なアルコール摂取における性差の基礎となる機構を示唆するものである。</p>			