

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：82609

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2016～2017

課題番号：16H07463

研究課題名(和文)性別特異的にストレス感受性や物質依存と関連するオピオイド系の機能変化

研究課題名(英文)The relationship between stress and substance dependence in opioid receptor knockout mice.

研究代表者

森屋 由紀(MORIYA, Yuki)

公益財団法人東京都医学総合研究所・精神行動医学研究分野・研究員

研究者番号：50783528

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、アルコールによる報酬、耐性、離脱への μ オピオイド受容体神経伝達の関与を特定する初期段階の試みとして、 μ オピオイド受容体欠損マウスを用いて、(ア)身体的ストレス負荷時のアルコール摂取量を測定し、ストレスによるアルコール依存の発症と再燃について検討し、さらに(イ)アルコール慢性処置による報酬効果および関連する細胞内情報伝達系の変化について検討を行った。今回の実験結果から、 μ オピオイド受容体はアルコール摂取行動や依存性とを繋ぐ可能性のある候補分子であると推察できた。

研究成果の概要(英文)：A complex relationship exists between alcohol-drinking behavior and stress. There are well-known sex differences in the epidemiology of alcohol dependence; however, the relationship between stress and alcohol consumption is poorly understood. This study assessed the effects of restraint stress on later ethanol intake using a two-bottle home-cage consumption (ethanol 8% vs. water) paradigm in WT and mu-opioid knockout mice. Restraint stress modestly increased ethanol consumption in female mu-opioid knockout mice but not in female and male wild-type mice. The locomotor activity with forced alcohol drinking among male and female wild-type and mu-opioid knockout mice were not significantly different. The study shows that disturbances of mu-opioid receptors influences the behavioral consequences of ethanol consumption following stress in a sex-dependent manner.

研究分野：精神行動医学分野

キーワード：オピオイド受容体 依存性薬物 性差 Addictive Disorders Sex differences alcoholic

1. 研究開始当初の背景

うつ病をはじめ多くの精神疾患では、発症年齢、治療反応性、進行速度に性差があることを疫学研究は示している (Seeman, 1997)。さらに、動物実験においてもストレス反応やストレス感受性に性差があるとの知見が集積しつつある。しかしながら、ストレス感受性や痛み感受性、治療薬の効果や副作用における性差については知られている (Mendrek, 2014) 一方で、ストレスが脳機能に与える影響の性差とその分子メカニズムについては不明な点が多い。したがって、ストレス反応の性差をメカニズムレベルで理解することで、ストレスにより誘発される精神疾患に対する、性差を考慮した新しい発症予防や治療的アプローチを開発できる可能性がある。

オピオイドの標的受容体には μ 、 δ 、 κ の三種類が存在し (Herz, 1997)、ストレス反応や疼痛・鎮痛において重要な役割を果たすことが明らかにされている (Hall et al., 2006)。しかし、これまでに性差の観点からストレスによる精神疾患におけるオピオイド神経伝達系の役割について解析した研究はなく、性差におけるストレス負荷時のオピオイドの作用機序も不明である。

アルコールは嗜好性飲料として親しまれているが、長期にわたる大量摂取によりアルコール依存症を引き起こし、中枢神経の可塑的变化を伴った精神依存が問題となっている。一方、モルヒネなどの鎮痛薬は多くの痛みに対して有効であると共に、オピオイド鎮痛薬は強力な鎮静

作用のみならず、強力な精神依存も引き起こす。

飲酒によって脳内報酬系に関わるカテコールアミンあるいはオピオイド神経伝達が活性化され、その拮抗薬が飲酒行動を抑制することが知られている。我々はこれまでに、オピオイド神経伝達が脳内報酬系のみならずストレス応答に関与することを明らかにした (Ide et al., 2010, Komatsu et al., 2011)。しかし、オピオイド神経伝達のストレス応答に関する研究報告は少なく、アルコール依存との関連に関してはほとんど研究が為されていない。

ストレスによりアルコール依存への罹患率が増大することが知られ、例えば阪神淡路大震災後、仮設住宅で孤独死した被災者の約 3 割がアルコール関連疾患だったという報告もある。東日本大震災の被災地においてもアルコール依存患者の増大は懸念されており、被災者のこころのケアとともに、アルコール依存発症メカニズムの解明と効果的な治療法の確立は急務である。

本研究では、アルコールによる報酬、耐性、離脱への μ オピオイド受容体神経伝達の関与を特定する初期段階の試みとして、 μ オピオイド受容体欠損マウスを用いて、(1) 身体的ストレス負荷時のアルコール摂取量を測定し、ストレスによるアルコール依存の発症と再燃について検討し、さらに(2)アルコール慢性処置による報酬効果および関連する細胞内情報伝達系の変化について検討を行った。

2. 研究の目的

本研究ではストレスと物質依存に関与するオピオイドシステムと性差に着目し、野生型とオピオイド受容体欠損マウスモデルを用いて、(1)ストレスに起因したアルコール依存発症のメカニズムの解明、(2)長期アルコール摂取に対する、病態機序にオピオイド神経伝達がどのように関与しているかを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 野生型マウス(c57BL/6NJcl)及び μ オピオイド受容体欠損マウスを用いて、ストレス負荷時のアルコール摂取量を測定し、ストレスによるアルコール依存の発症と再燃について検討した。マウスは1週間測定ケージの新規環境に慣れさせた後、2%、4%、6%、8%アルコールにそれぞれ2日間馴化させた。飲水量とアルコール消費量を、2-bottle preference test (8%アルコール vs 水)によって測定した。ストレス負荷時のアルコール摂取は8%アルコール濃度で行い、14日間測定を続けた。14日間の測定後、一定期間(約1ヶ月)の断酒期間を設けた後、再度アルコールを呈示し、アルコール依存の再燃を検証した。期間中は体重、摂餌量、飲水量、飲アルコール量をそれぞれ測定した。

(2) 野生型マウス(c57BL/6NJcl)及び μ オピオイド受容体欠損マウスを用いて、アルコールを強制的に長期(8%アルコールを36日以上)摂取した時と、短期間(8%

アルコールを12日間)摂取した時、雌雄両性マウスの行動量変化をオープンフィールド試験を用いて評価した(表1)。

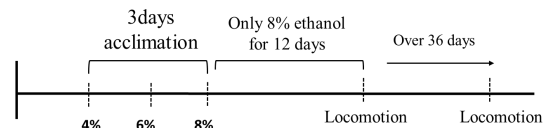


表1. 実験のタイムスケジュール

4. 研究成果

(1) μ オピオイド受容体欠損の雌マウスを用いて、1日1時間の拘束ストレス負荷を2週間行い、その期間のアルコール摂取量を測定したところ、雌性野生型マウスでは身体ストレス時にアルコールへの忌避が生じるのに対し、雌性 μ オピオイド受容体欠損マウスではアルコールへの嗜好が高まることを明らかにした(図1 & 2)。アルコール依存形成は確認できなかった。

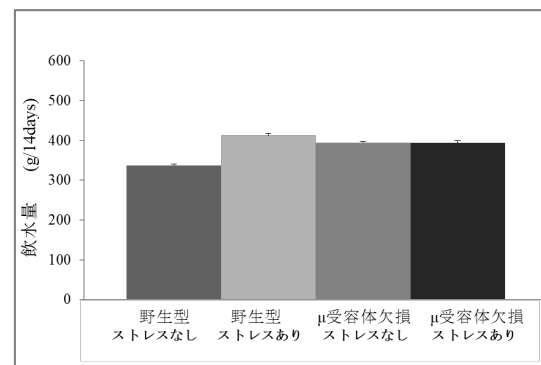


図1. 雌 拘束ストレス負荷時の飲水量

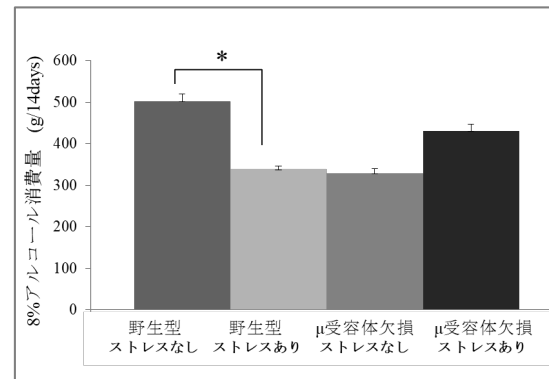


図2. 雌 拘束ストレス負荷時の飲酒量

(2) 長期アルコール摂取した雄 μ オピオイド受容体ヘテロ欠損マウスでは雄ホモ欠損マウスや雄野生型マウスに比べ移所運動量が高値であった(図 3)。一方、長期アルコール摂取した雌 μ オピオイド受容体ヘテロ欠損マウスの移所運動量は雌ホモ欠損マウスや雌野生型マウスに比べ減少していた(図 4)。強制アルコール摂取期間の影響は雌雄で顕著に異なる変化が現れた。

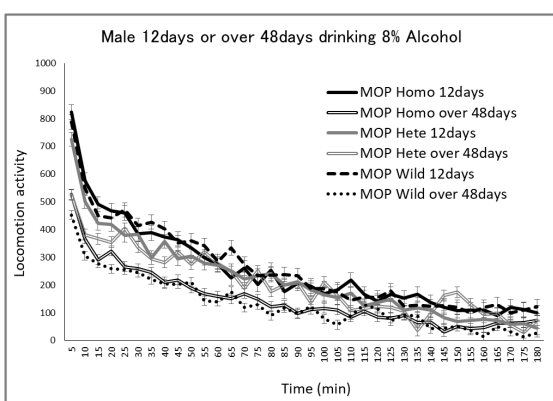


図 3 . 雄 8%強制飲酒 移所運動量

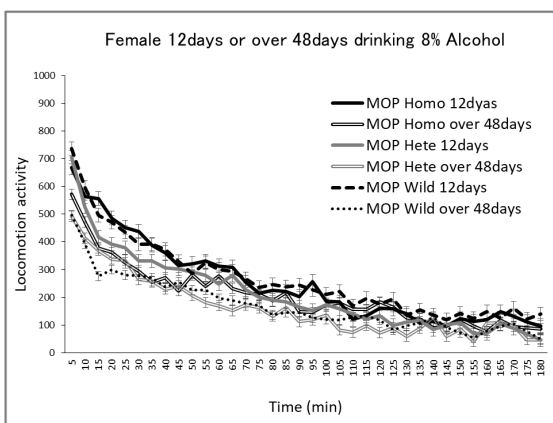


図 4 . 雌 8%強制飲酒 移所運動量

今回の実験結果から、 μ オピオイド受容体はアルコール摂取行動や依存性とを繋ぐ可能性のある候補分子であると推察できた。今後、性差の観点からストレスや疼痛、物質依存の神経基盤を明らかにすることで、有病率に性差が見られる共通の神経基盤を有する神経疾患の

解明にも役立つ可能性が考えられる。本研究における μ オピオイド受容体欠損マウスを用いたアルコールをはじめとする依存性薬物の精神依存形成やその維持機構の複雑さ、心理社会的ストレスと身体的ストレスの全ての過程と治療において性差の観点が重要であることが考えられ、今後も更なる多様な検討を行っていく予定である。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 7 件)

1. Yuki Moriya, Yoshiyuki Kasahara, F.Scott Hall, George R. Uhl, Kazutaka Ikeda, Ichiro Sora. Sex differences in drinking behavior following stress in mu-opioid receptor knockout mice. Society for Neuroscience 2017 46th Annual Meeting, Washington DC, USA [2017]
2. Yuki Moriya, Yoshiyuki Kasahara, F.Scott Hall, George R. Uhl, Kazutaka Ikeda, Ichiro Sora. The effects of chronic stress on alcohol consumption in μ -opioid receptor knockout mice. International Narcotics Research Conference 2017 (INRC) Hyatt Chicago Magnificent Mile, Chicago, USA [2017]
3. Yuki Moriya, Yoshiyuki Kasahara, F.Scott Hall, George R. Uhl, Kazutaka Ikeda, Ichiro Sora. The relationship between stress and alcohol consumption in female mice. 5th Asian College of

Neuropsychopharmacology (AsCNP)

2017, Nusa Dua Bali, Indonesia [2017]

4. 森屋由紀, 西澤大輔, 井手聡一郎, 池田和隆. 平成 29 年度新学術領域研究 学術研究支援基盤形成「先端モデル動物支援プラットフォーム」成果発表, 琵琶湖 [2017]
5. 森屋由紀. 性差の観点から見たストレスによるアルコール摂取行動変化と μ オピオイド神経伝達系の関与. 平成 28 年度 若手支援事業講習会(先端モデル動物支援), 2016 年 蓼科 [2016]
6. Yuki Moriya, Yoshiyuki Kasahara, F.Scott Hall, George R. Uhl, Kazutaka Ikeda, Ichiro Sora. Sex differences in voluntary drinking by μ -opioid receptor knockout mice following early stress. International Narcotics Research Conference 2016 (INRC), Assembly Rooms, Bath, UK [2016]
7. Yuki Moriya, Yoshiyuki Kasahara, Yoko Hagino, F. Scott Hall, Rene Hen, Kazutaka Ikeda, George R. Uhl, Ichiro Sora, Methamphetamine induced changes of monoamine neurotransmission in 5-HT1B KO mice. The 30th International College of Neuropsychopharmacology (CINP), Seoul, Korea [2016]

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

依存性薬物プロジェクト Addictive Substance Project

<http://www.igakuken.or.jp/project/detail/abuse.html>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

森屋 由紀 (MORIYA, Yuki)

公益財団法人東京都医学総合研究所

精神行動医学研究分野・研究員

研究者番号 : 50783528

(2)研究分担者

なし