

マウスの報酬依存性摂取への内因性カンナビノイドの役割

宮田 廣

【序論】

マリファナやアルコール、あるいは嗜好性の高い食物などの依存性の高い物質の摂取と深く関わっているのが、内因性カンナビノイド(エンドカンナビノイド)である。カンナビノイド(CB)は大麻の有効成分として知られる外因性のものと、体内で生合成される内因性のものが知られ、多幸感や快情動などの精神作用を媒介することが示されている。しかし、内因性カンナビノイドがおいしい食べ物やアルコールの摂取において、その報酬価値や嗜好性にどのように作用するのかについては、まだ詳細は明らかではない。そこで、本研究は高嗜好性食物(ショ糖)や依存性物質(アルコール)の摂取を実験モデルとして、嗜好性に基づく摂取における内因性カンナビノイドシステムの役割を調べることを目的とした。

【実験 I】

マウスを2群に分け、実験群にはCBの間接的増加作用を持つURB597溶液を、統制群にはその溶媒を6日間毎日腹腔内投与した。投与後は、通常または高ショ糖を含有する固形飼料を呈示して自由給餌下での摂取量を測定した。その結果、群間での固形飼料摂取量に相違はなく、自由給餌下での高嗜好食の摂取には内因性カンナビノイドシステムは関与しないことが示唆された。

【実験 II】

制限給餌下でのショ糖過剰摂取へのURB597に由来する間接的CB増加の影響を調べた。短時間に0.5 M ショ糖溶液を過剰摂取するようにマウスを訓練(ショ糖過剰摂取モデル)し、ショ糖摂取量を安定させた。その後、URB597溶液とその溶媒をそれぞれ別日に腹腔内投与してから、ショ糖および通常固形飼料の摂取量を測定した。URB597投与日と溶媒投与日でのショ糖溶液摂取量には有意な差は見られなかった。つまり、制限給餌下ではCBを薬理的に増加させても甘味溶液の摂取はより増強されないと示唆される。一方で、URB597投与によって通常固形飼料の摂取量が有意に増加した。したがって、内因性カンナビノイドシステムは制限給餌下での固形飼料の摂取を増加させる作用があることが示唆された。

【実験 III】

実験IIと同様のショ糖過剰摂取モデルにおけるマウスのCB1受容体の阻害効果を調べた。マウスのショ糖摂取量が安定した後、CB1受容体を拮抗阻害するリモナバン溶液とその溶媒をそれぞれ別日に腹腔内投与してから、ショ糖溶液と通常固形飼料を呈示した。リモナバン投与日でのショ糖摂取量は溶媒投与日や安定値と比べて有意に少なかった。つまり、内因性カンナビノイドシステムは制限給餌下での甘味溶液の過剰摂取に促進的に関与していると示唆された。

【実験 IV】

マウスにアルコール過剰摂取行動を形成させた後、CB1受容体の阻害効果を調べた。実験II・IIIと同様にショ糖過剰摂取をマウスに訓練し、次に、5%のアルコールを含むショ糖/アルコールの混合溶液を呈示し、続いて10%アルコールを含む同混合溶液を呈示したところ、マウスは1時間で7.59 ± 0.97 g/kg、4時間で12.73 ± 1.11 g/kgに相当するアルコール量をbinge飲酒様に過剰摂取した。リモナバン溶液の腹腔内投与後でのショ糖/アルコール混合溶液の摂取量は溶媒投与日に比べて有意に減少した。内因性カンナビノイドシステムは甘味を含むアルコール溶液の摂取に促進的に関与することが示唆された。

以上から、CB1受容体を介した内因性カンナビノイドシステムは、高嗜好性食物や依存性物質(アルコール)の摂取動機づけを促進する機能系に介在しており、味覚嗜好性行動や依存性行動への欲求行動や動機づけの表出に関わると考えられる。(行動生理学)