



Endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol levels in the anterior cingulate cortex, caudate putamen, nucleus accumbens, and piriform cortex were upregulated by chronic restraint stress

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2025-01-08 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Zhai, Qing メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000306

論文審査の結果の要旨

エンドカンナビノイド 2-アラキドノイルグリセロール (2-AG) は脳内の内因性カンナビノイドリガンドの一つであり、ジアシルグリセロールリパーゼ(DAGL)により、1-オレオイル-2-アラキドノイル-sn-グリセロール (OAG) と 1-ステアロイル-2-アラキドノイルグリセロール (SAG) から合成され、モノアシルグリセロールリパーゼ (MGL) により加水分解される。2-AG は脳内の脂質性の逆行性シナプスメッセンジャーとして働くが、脳内分布や慢性ストレス下における 2-AG 濃度変化はよくわかっていない。そこで申請者は、脱離エレクトロスプレーイオン化質量分析イメージング (DESI-MSI) を用いてマウス脳内の 2-AG 分布を調べ、慢性拘束ストレス (CRS) が及ぼす 2-AG 変化を明らかにすることを目的とした。

慢性ストレス方法として 30 分間の筒内拘束を 8 日間連続で与えた。マウスの脳サンプルに対して DESI-MSI と免疫組織化学的分析を施し、CRS マウス群 (n = 3) とストレスフリーのコントロール群 (n = 3) で比較検討した。本研究は浜松医科大学動物実験委員会の承認を得て行われた。

はじめに 2-AG は質量電荷比 (m/z) 417.2409 で良好に検出できることを確認し、コントロール群では視床下部で最も高く海馬で最も低いことを DESI-MSI で示した。一方、CRS マウス群では、前帯状皮質、線条体、側坐核および梨状皮質で 2-AG 濃度が上昇していた。CRS によって 2-AG の前駆体である OAG と SAG 濃度が低下していることと、2-AG 分解を担う MGL 発現量に変化しなかったことから 2-AG 濃度が上昇したと解釈した。今回の検討で DAGL 活性は調べられていないが、今回の CRS によって 2-AG 上昇を示した脳領域でこの DAGL 発現が免疫組織化学的にも確認されているため、CRS によって DAGL 活性が高まっている可能性も考えられた。

審査委員会では、サンプルサイズが小さく本結果の再現性の更なる検討が必要と考えるが、正常マウスで 2-AG が視床下部で高く海馬で低いという分布差を示し、慢性ストレスによってストレスや疼痛制御に関係する脳領域で 2-AG が上昇していることを DESI-MSI で明らかにし、ストレス関連疾患の病態理解と治療標的の探索に新たな知見を提供した点を高く評価した。

以上により、本論文は博士 (医学) の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者	主査	尾内 康臣		
	副査	田中 悟志	副査	御室 総一郎