研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-139	B-210	19-218	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Reduced sensitivity to ethanol and excessive drinking in a mouse model of neuropathic pain.
神経障害性疼痛モデルマウスでのエタノールに対する感受性の低下と過剰飲酒

執筆者

Bilbao A, Leixner S, Wei S, Cantacorps L, Valverde O, Spanagel　R.

掲載誌

Addict Biol. 2019; 24(5):1008-1018. doi: 10.1111/adb.12784.

キーワード	PMID:
アルコール飲酒、慢性疼痛、アルコール酩酊、疼痛閾値、性特異的アルコール効果、神経障害性疼痛モデルマウス	31237390

要　旨

目的：慢性疼痛とアルコール使用障害（AUD）の同時発症には、遺伝的側面と神経生理学的側面の複雑な相互の影響が関与していて、その影響も一様ではない。さらに、疫学調査の結果では性別に依存した効果が示されており、慢性疼痛に対するアルコールの使用頻度が女性よりも男性で多い。このような複雑さを理解するため、痛みの負の情動がアルコール関連行動を誘発し、維持しているという新たな概念が提唱されている。この観点から、本研究は、慢性神経疼痛のモデルマウスでアルコール摂取と痛覚閾値の長期的変化とその性依存性について検討した。

方法：雄性および雌性 C57BL/6N マウスを用いた。マウスの神経障害性疼痛（SNI）モデルは、脛骨神経と総腓骨神経を切断して作成した。SNI 処置 2 週間後、マウスにエタノールを 2 ボトル自由選択法で 12-15 日間投与し、その後 3 日間、エタノール摂取量をドリンコメーターで測定した。エタノールを 12-15 日間離脱した後、再びエタノールを投与してアルコール離脱効果（ADE）を評価した。反射性疼痛はコールドプレート試験（2℃）と von Frey 試験で評価し、アルコールの鎮静効果は正向反射の消失（LORR）で評価した。嫌悪疼痛記憶は、疼痛誘導性場所嫌悪性試験（CPA）で解析した。

結果：一連のアルコール摂取-離脱-再燃期で、マウスの疼痛閾値での性差が認められ、雄性マウスでは、アルコールによる鎮痛効果を示唆して疼痛閾値が上昇したが、雌性マウスでは変化なかった。SNI マウスのアルコール消費は、対照マウスと差がなかった。しかし、ADE で、雄性 SNI マウスで対照マウスより過剰なアルコール消費が見られたが、雌性マウスの過剰アルコール消費は認められなかった。さらに、雄性 SNI マウスではエタノール中枢神経感受性（LORR）での低下を示したが、雌性マウスでは変化なかった。CPA 試験で、エタノールは、雄性および雌性 SNI マウスの嫌悪記憶形成を低下し、これは、疼痛記憶の負の情動成分のエタノールによる抑制を示唆している。

結論：本研究の結果は、エタノールは疼痛による負の情動記憶を低下することを示している。また、男性の慢性疼痛患者で高い頻度で AUD が発症するのは、痛みの負の情動成分を減少するアルコールの作用に加えて、アルコールの酩酊効果に対する低い感受性が原因であることを示唆している。