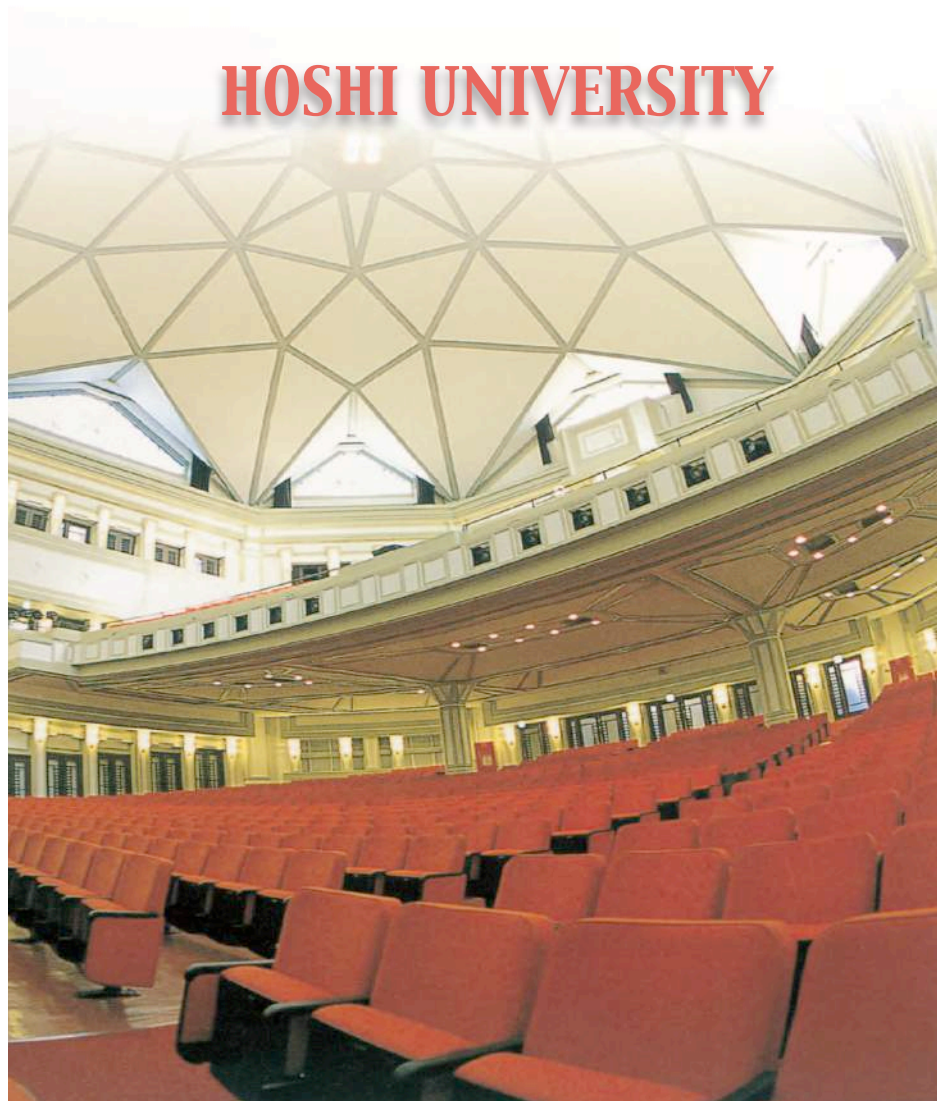


肥満・糖尿病に伴う中枢神経障害における 内因性カンナビノイドの関与

HOSHI UNIVERSITY



星薬科大学



星薬科大学薬物治療学教室
亀井淳三

Complication of diabetes

Acute complications

- *Diabetic ketoacidosis
- *Hyperglycemic hyperosmolar state
- *Hypoglycemia
- *Diabetic coma
- *Infection



Chronic complications

- *Diabetic retinopathy
- *Diabetic nephropathy
- *Diabetic neuropathy
- *Macrovascular disease
- *Diabetic foot
- *Dementia
- *Depression
- *Phobic disorders



糖尿病患者と恐怖性障害

Psychiatric characteristics of type 1 diabetic patients

	HbA1c<8%	HbA1c≥8%	P value
n	51	51	—
Sex(M/F)	32/19	24/27	NS
Age(years)	43 ± 12 (20-68)	43 ± 15 (18-72)	NS
Duration of diabetes	17 ± 10 (2-42)	19 ± 11 (2-47)	NS
HbA1c	7.1 ± 0.6 (5.5-7.8)	9.1 ± 1.2 (8-12)	0.0001
Number of SMBG/day	3.4 ± 1.9 (0-10)	2.6 ± 1.9 (0-6)	0.03
Fear questionnaire			
<u>Agorphobia</u>	5.3 ± 7 (0-30)	7.7 ± 7.7 (0-32)	0.04
<u>Fear of blood and injury</u>	8.1 ± 5.7 (0-24)	10.9 ± 7.8 (0-28)	0.02
Social phobia	8.0 ± 7.1 (0-30)	7.8 ± 6.2 (0-24)	NS
<u>Total score</u>	24.1 ± 18 (0-72)	31.8 ± 17 (2-72)	0.03
<u>Main target phobia</u>	1.3 ± 2.6 (0-8)	2.6 ± 3.3 (0-8)	0.01
<u>Anxiety-depression</u>	9.4 ± 7.8 (0-32)	15.1 ± 10.3 (0-44)	0.002

Data are mean ± SD (range) or n

Berlin et al., Diabetes Care 20: 176 – 178, 1997 (modified)

Fear questionnaire

Agorphobia

1. Travelling alone or by bus
2. Walking alone in busy streets
3. Going into crowded shops
4. Going alone far from home
5. Large open spaces

Fear of blood and injury

1. Injections or minor surgery
2. Hospitals
3. Sight of blood
4. Thought of injury or illness
5. Going to the dentist

Social Phobia

1. Eating or drinking with other people
2. Being watched or stared at
3. Talking to people in authority
4. being criticized
5. Speaking or acting to an audience

Anxiety-depression

1. Feeling miserable or depressed
2. Feeling irritable or angry
3. Feeling tense or panicky
4. Upsetting thoughts coming into your mind
5. Feeling you or your surroundings are strange or unreal

血糖コントロールの悪い糖尿病患者に恐怖性障害が併発しやすい

PTSDと肥満($BMI > 30\%$)有病率

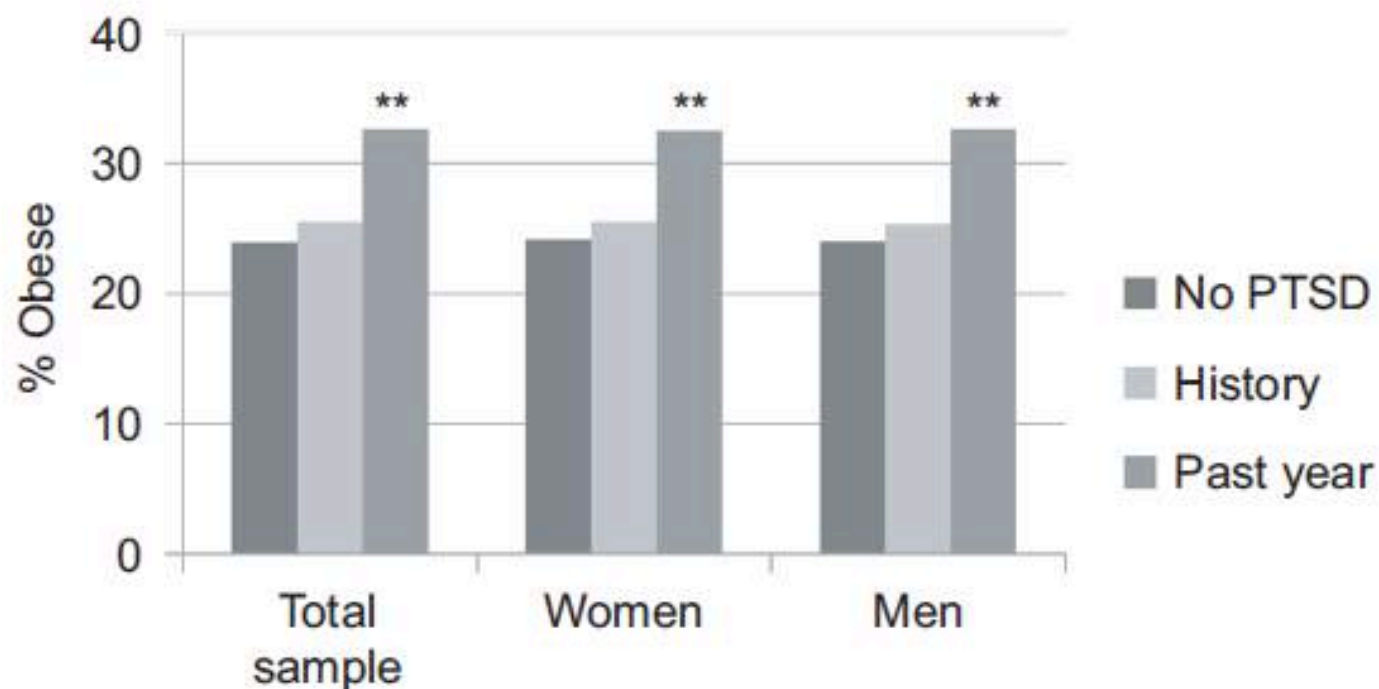
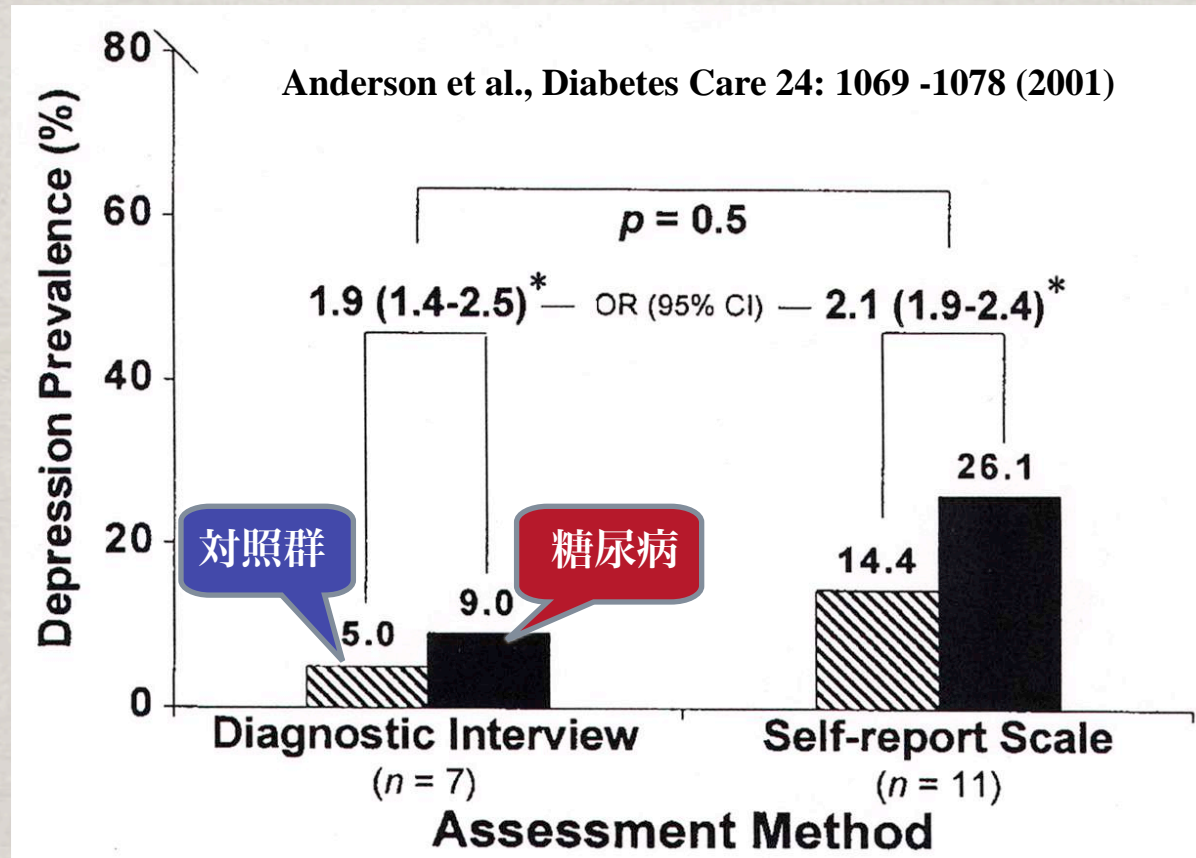


Figure 1 Prevalence of obesity by categories of PTSD in the total sample and stratified by sex. Data weighted to account for complex sampling frame and to represent national US adult population.

** $P < 0.05$. PTSD, post-traumatic stress disorder.

糖尿病罹患者におけるうつ病の併発率



糖尿病罹患者はうつ病を併発する危険性が高い

メタボリックシンドロームと抑うつ症状の頻度

アディポネクチンとうつ病の関連

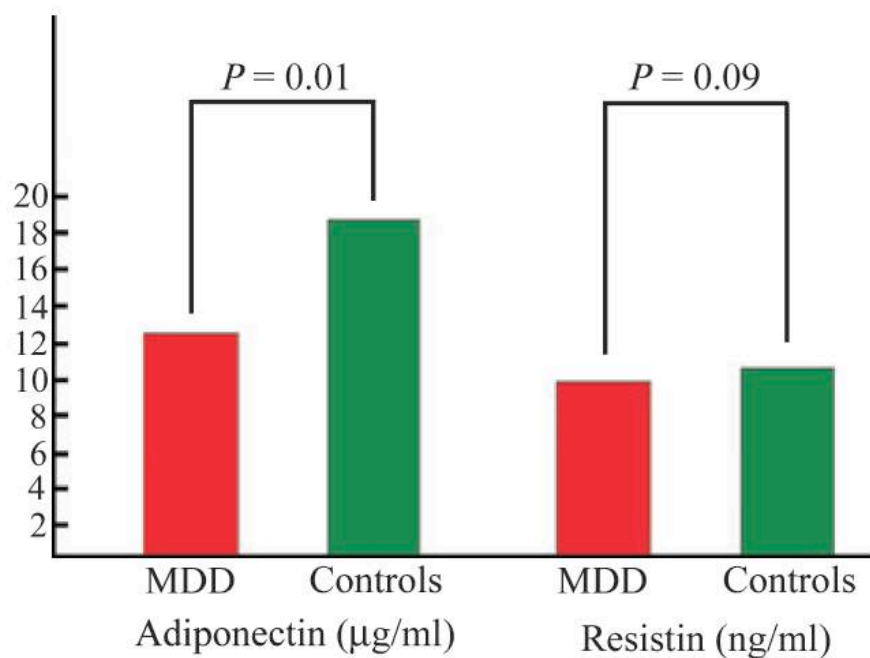


Fig. 1. The levels of adiponectin and resistin in participants with major depressive disorder (MDD) and healthy controls.

Lehto SM, et al., Acta Psychiatr Scand, 121: 209-215, 2009

内臓脂肪量とうつ病の関連

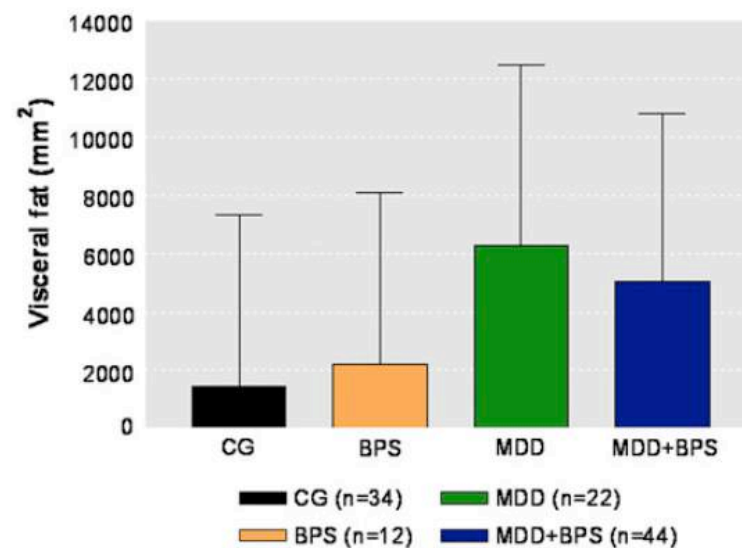


Fig. 1 Analysis of variance with age as a covariate revealed significantly higher visceral fat content with MDD ($df = 1$; $F = 8.4$; $P = 0.005$). The factor BPD ($df = 1$; $F = 0.03$; $P = 0.86$) and the interaction term BPD *MDD ($df = 1$; $F = 0.65$; $P = 0.42$) were not significant. CG control group, MDD major depressive disorder, BPD borderline personality disorder

Greggersen W, et al., Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci, 261: 551-557, 2011

Endocannabinoids

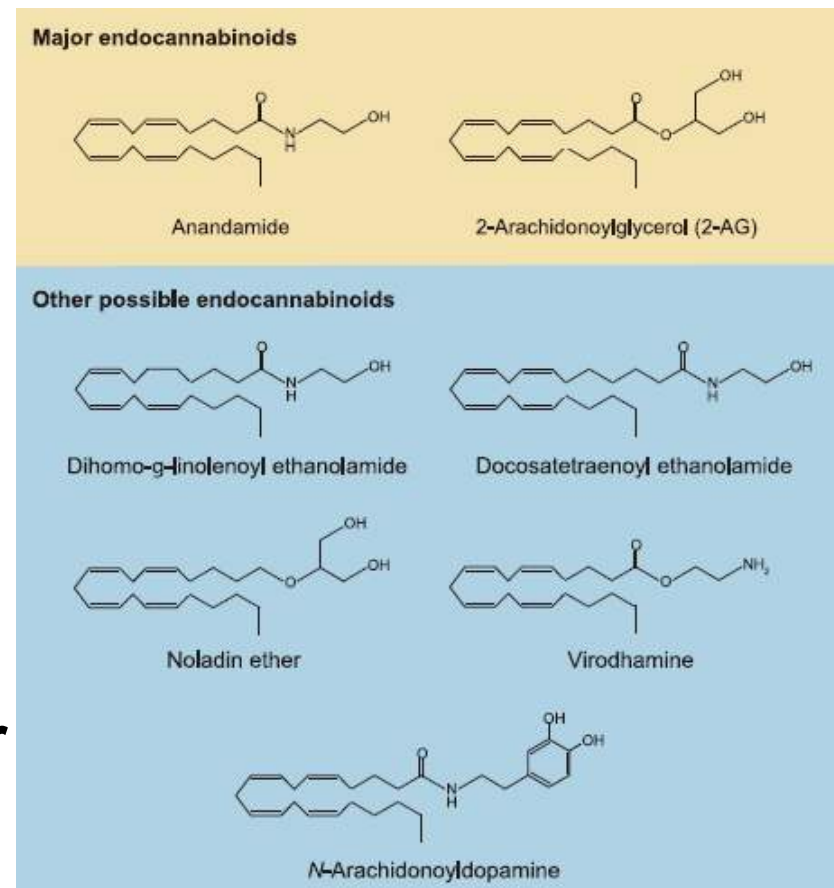
(エンドカンナビノイド)

- カンナビノイド受容体の内因性リガンド
- 内因性カンナビノイドの産生部位は、神経、血管内皮、免疫系細胞、血小板など
- アナンドアミド、2-アラキドノイルグリセロール、ノルダイン・エーテル、ビロドハミン、NADAなど

Endocannabinoid systems participate in

- learning and memory
- anxiety
- depression
- addiction
- appetite and feeding behavior
- pain
- neuroprotection

Molecular structures of endocannabinoids



Kano et al., *Physiol Rev* **89**, 309-380, 2009.

不快情動反応に対するカンナビノイド受容体の関与

Cannabinoid Transmission in the Basolateral Amygdala Modulates Fear Memory Formation via Functional Inputs to the Prelimbic Cortex

Huibing Tan, Nicole M. Lauzon, Stephanie F. Bishop, Ning Chi, Melanie Bechard, and Steven R. Laviolette

Department of Anatomy and Cell Biology, The Schulich School of Medicine and Dentistry, University of Western Ontario, London, Ontario N6A 5C1, Canada

The Journal of Neuroscience, **31**, 5300-5312 (2011)

Cannabinoids Potentiate Emotional Learning Plasticity in Neurons of the Medial Prefrontal Cortex through Basolateral Amygdala Inputs

Steven R. Laviolette¹ and Anthony A. Grace^{1,2,3}

Departments of ¹Neuroscience, ²Psychiatry, and ³Psychology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania 15260

The Journal of Neuroscience, **26**, 6458-6468 (2006)

The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories

Giovanni Marsicano^{*☆}, Carsten T. Wotjak^{†☆}, Shahnaz C. Azad^{‡§},
Tiziana Bisogno^{||}, Gerhard Rammes[‡], Maria Grazia Cascio^{||},
Heike Hermann^{*}, Jianrong Tang[†], Clementine Hofmann[¶],
Walter Ziegglänsberger[‡], Vincenzo Di Marzo^{||} & Beat Lutz^{*}

^{*} Molecular Genetics of Behaviour, [†] Neuronal Plasticity/Mouse Behaviour and
[‡] Neuropharmacology Group, Max Planck Institute of Psychiatry, Kraepelinstrasse
2-10, 80804 Munich, Germany

[§] Clinic of Anaesthesiology, Klinikum Grosshadern, Ludwig-Maximilians-
University, Marchioninistrasse 15, 81377 Munich, Germany

^{||} Endocannabinoid Research Group, Institute of Biomolecular Chemistry, CNR,
Via Campi Flegrei 34, 80078 Pozzuoli (Napoli), Italy

[¶] Institute of Mammalian Genetics, GSF National Research Center for
Environment and Health, Ingolstädter Landstrasse 1, 85764 Neuherberg-Munich,
Germany

Nature, **418**, 530-534 (2002)

糖尿病マウスにおける不快情動反応の亢進に、内因性カンナビノイドが関与している可能性が考えられる。

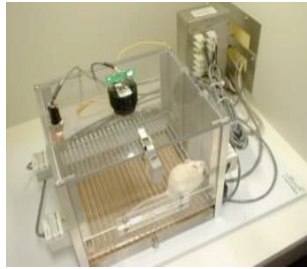
肥満・糖尿病に伴う中枢神経障害における 内因性カンナビノイドの関与

**Streptozotocin (STZ) 誘発糖尿病マウスにおける恐怖記憶
の増強に対する脳内カンナビノイドの関与**

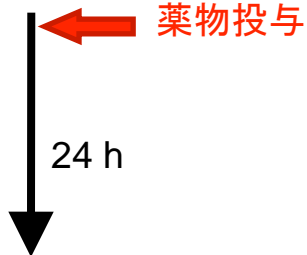


マウスのすくみ行動持続率に対するカンナビノイド系薬物の影響

〈Day1: Training session〉



電気刺激 (0.45 mA) 1 sec x
30 times (interval 9 sec)



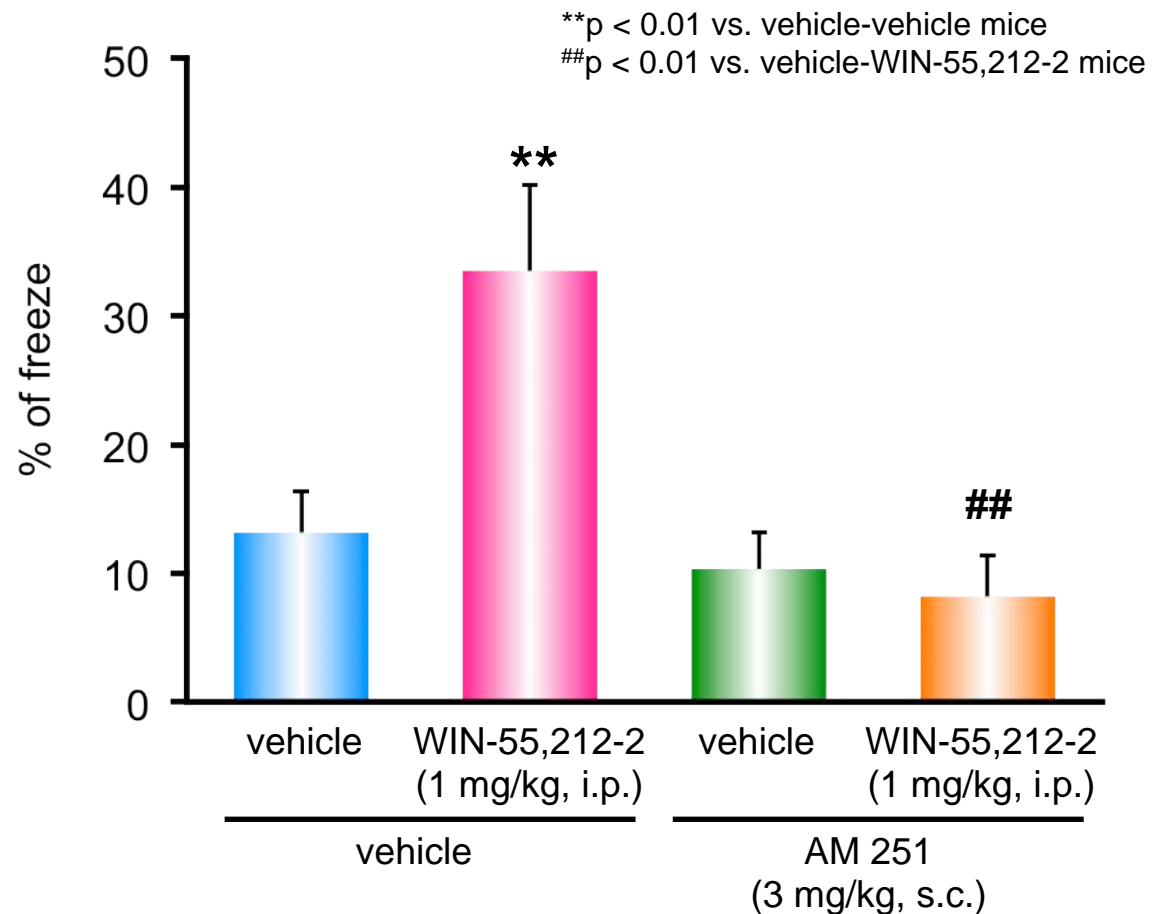
〈Day 2: Test session〉



マウスの行動を 6 分間観察し、
すくみ行動の持続時間を測定する

使用動物: ICR 系雄性マウス (6 週齢)

恐怖条件付け試験: 1 日目は装置にマウスを入れ、その 5 分後から電気刺激 (0.45 mA) を 1 秒間、9 秒間隔で 30 回与えて恐怖条件付けをした (training session)。2 日目にマウスを再び恐怖条件付けをした装置に入れ、電気刺激を与えずに恐怖記憶により誘発されるすくみ行動を 6 分間測定した (test session)。このすくみ行動時間の割合を指標として不快情動反応を評価した。



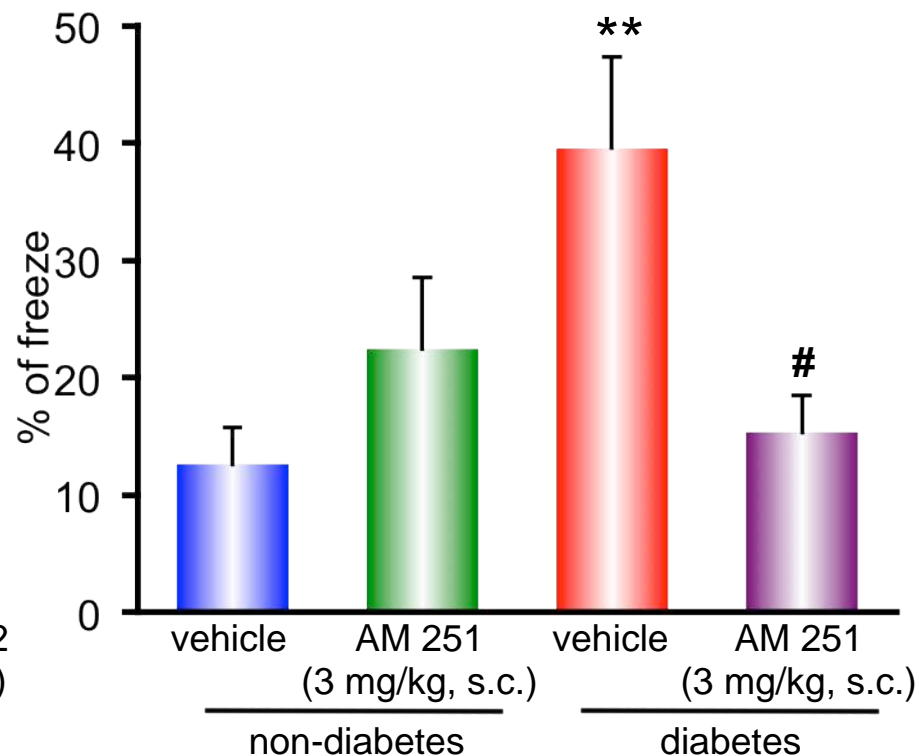
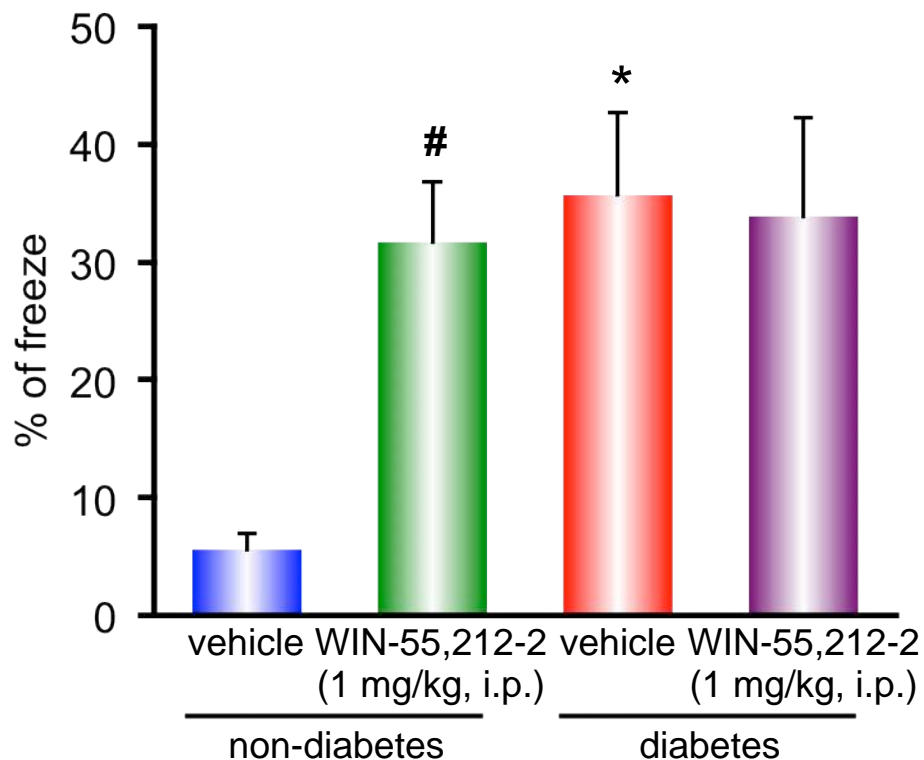
糖尿病マウスにおけるすくみ行動持続率の増加に対する カンナビノイド系薬物の影響

使用動物: ICR 系雄性マウス (4 週齢)

STZ 誘発糖尿病モデルの作成: 糖尿病は STZ (200 mg/kg) を尾側静脈内投与することで誘発した。STZ 投与後 2 週間が経過し、血糖値が 400 mg/dL 以上のものを糖尿病とした。また、溶媒であるクエン酸緩衝液を同様に投与したマウスを対照群とした。

*p < 0.05, **p < 0.01 vs. vehicle-treated non-diabetic mice

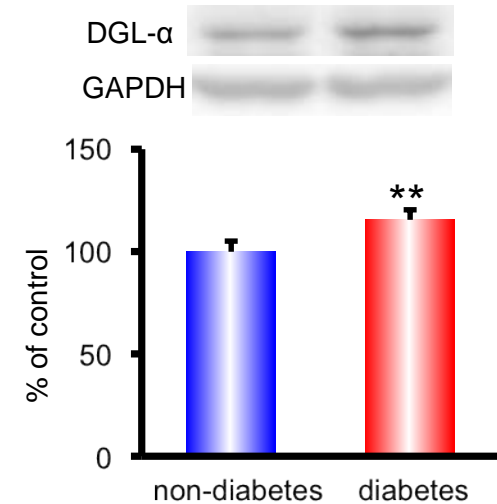
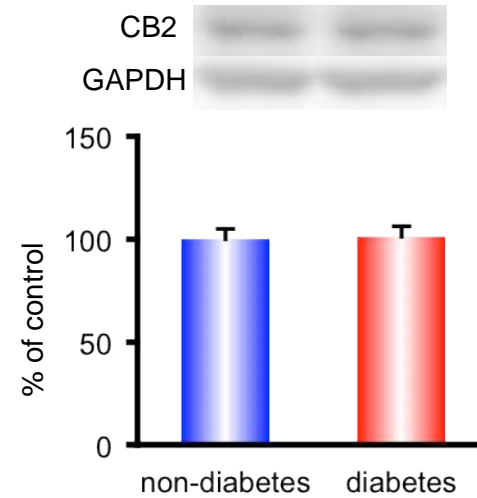
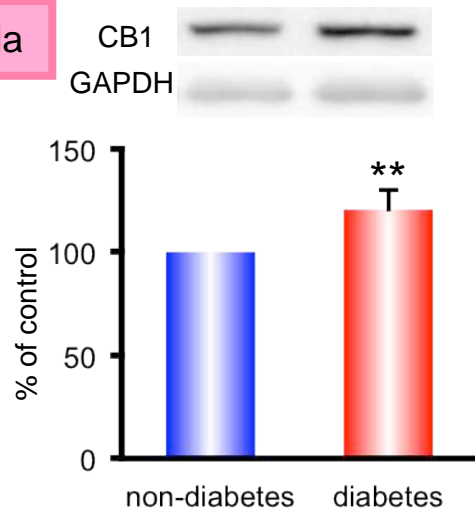
#p < 0.05 vs. respective vehicle-treated mice



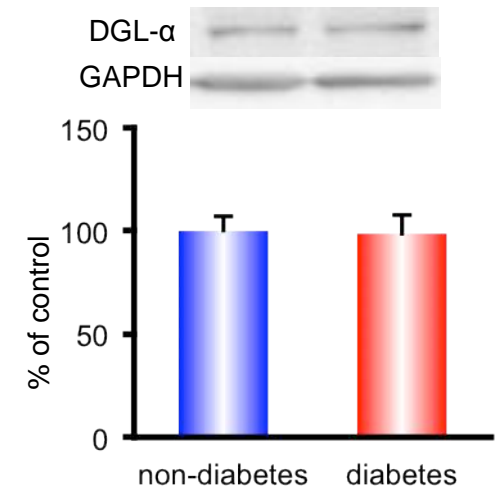
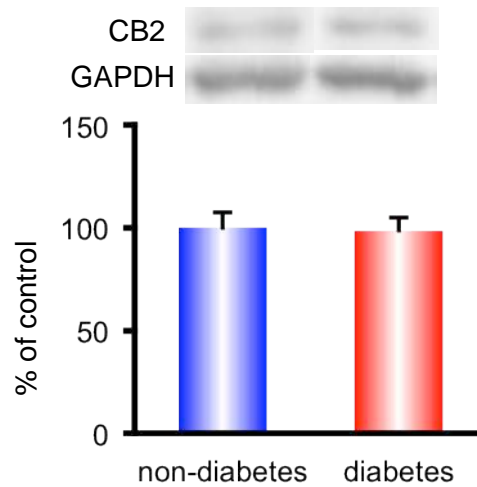
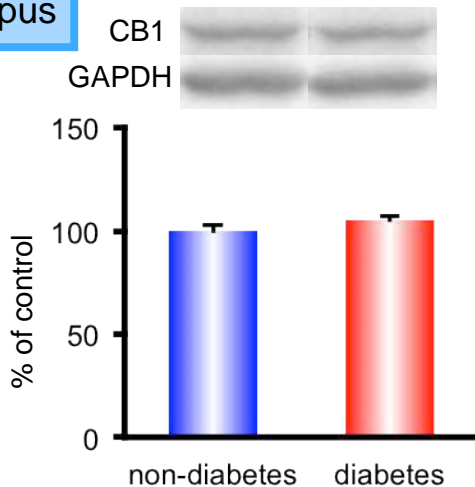
糖尿病マウスの扁桃体および海馬における カンナビノイド関連タンパク質量の変化

**p < 0.01 vs. non-diabetic mice

Amygdala



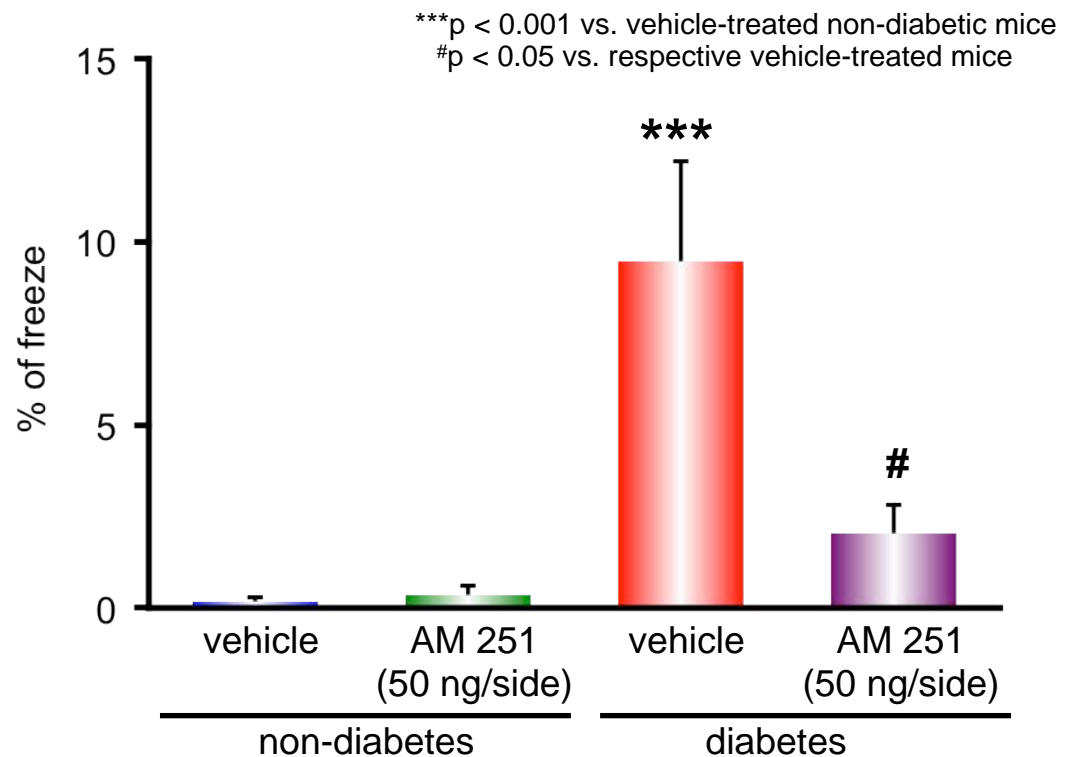
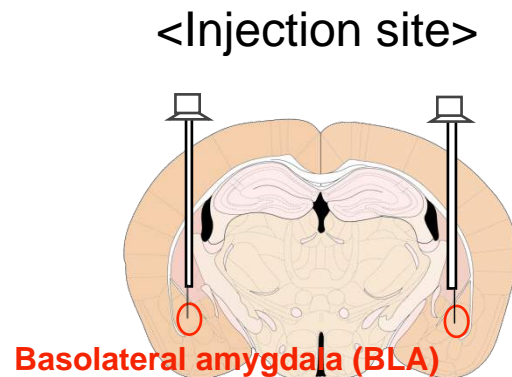
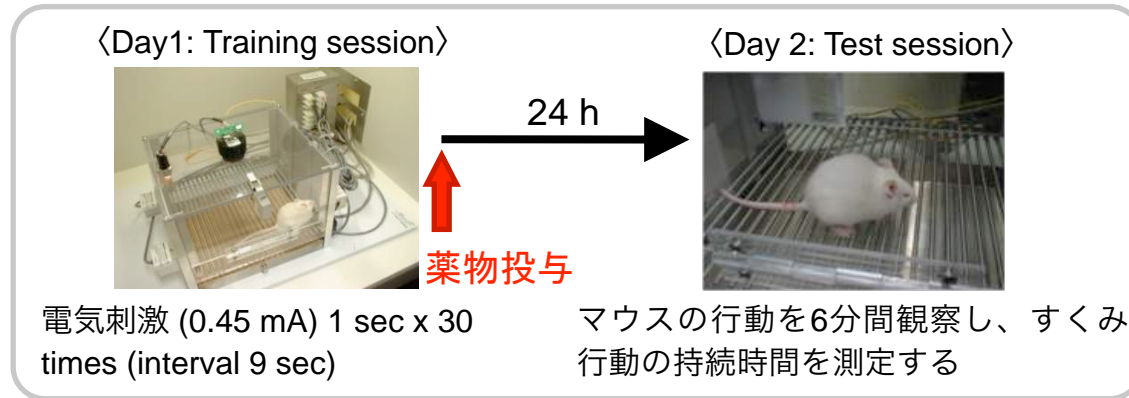
Hippocampus



DGL-α (diacylglycerol lipase-α) :

内因性カンナビノイド 2-arachidonoyl glycerol (2-AG) の合成酵素

糖尿病マウスにおけるすくみ行動持続率の増加に対する カンナビノイド CB1 受容体拮抗薬の扁桃体内投与の影響



糖尿病合併症に対する カンナビノイド関連薬の治療薬としての可能性

➤ **Streptozotocin (STZ)** 誘発糖尿病マウスにおける恐怖記憶の増強に対する脳内カンナビノイドの関与

カンナビノイド**CB1**受容体の刺激が恐怖記憶の増強に関与し、糖尿病マウスにおいて認められる恐怖記憶の増強は **CB1** 受容体を拮抗することにより改善することが明らかとなった。また、糖尿病マウスにおいて認められる恐怖記憶の増強は **AMPA** 受容体を拮抗することによっても改善することが示された。

➤ **Streptozotocin (STZ)** 誘発糖尿病マウスの痛覚過敏における脊髄カンナビノイドの関与

糖尿病マウスにおいて認められる痛覚閾値の低下は、脊髄の **CB2** 受容体を刺激することにより改善することが明らかとなった。