

論文番号 148

担当

札幌医科大学 医学部 薬理学講座

題名 (原題/訳)

Inhibitory pathways and the inhibition of luteinizing hormone-releasing hormone release by alcohol.

抑制経路とアルコールによる黄体形成ホルモン放出ホルモンの遊離抑制

執筆者

Lomniczi A, Mastronardi CA, Faletti AG, Seilicovich A, De Laurentiis A, McCann, SM, Rettori V

掲載誌 (番号又は発行年月日)

Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America 97(5): 2337-2342 (2000)

キーワード

エタノール、黄体形成ホルモン放出ホルモン、 β -エンドルフィン、ナルトレキソン

要旨

緩やかな毒性効果を示す濃度のエタノールは黄体形成ホルモン(LH)遊離を抑制する。エタノールによる LH 遊離の抑制には黄体形成ホルモン放出ホルモン(LHRH)の遊離抑制が関与していると考えられ、本研究では視床下部中葉組織培養からの LHRH の遊離を阻害するエタノールの機序について検討した。100 mM のエタノールは GABA と β -エンドルフィンの遊離を促進した。また、エタノールは一酸化窒素(NO)の産生を抑制し、このことはエタノールによる一酸化窒素合成酵素(NOS)活性の阻害を示すものと考えられた。エタノールによる NOS 活性の阻害は μ -オピオイド受容体遮断薬であるナルトレキソン 10^{-8} M で改善され、エタノールの NOS 阻害には β -エンドルフィンが介在していることを示している。エタノールはまた NMDA による LHRH 遊離を抑えるが、この抑制は GABA 受容体遮断薬のビククリン (10^{-5} M) およびナルトレキソン (10^{-8} M) の各々の薬物、あるいは両薬物の組み合わせで改善されなかった。しかし、 10^{-6} M のナルトレキソンでエタノールの抑制効果は改善されたが、 10^{-4} M のビククリンでの改善効果は認められなかった。エタノール濃度を 50 mM に低下した際、エタノールの LHRH 遊離抑制はビククリン (10^{-5} M)、ナルトレキソン (10^{-8} M) および両遮断薬の組み合わせで改善された。従って、NMDA による LHRH 遊離のエタノールによる抑制には部分的に GABA が関与しているものと考えられる。GABA での LHRH 遊離の遮断は、NO によるシクロオキシゲナーゼ活性化の阻害で生じているものと考えられる。高濃度のエタノールによって生じる LHRH 遊離抑制はビククリン (10^{-4} M) では改善しないが、ナルトレキソン (10^{-6} M) で遮断されることから、エタノールの作用は β -エンドルフィン神経系の刺激によるものと考えられる。 β -エンドルフィン神経系の刺激は NOS 活性化や GABA 遊離の亢進を阻害し、このことが LHRH 遊離の抑制を生じる。我々は、エタノールは β -エンドルフィン神経細胞体に固有のエタノール受容体に作用し、 β -エンドルフィンの遊離を生じるという仮説を提唱する。ナルトレキソンはアルコールに対する欲求を減少することが見いだされているが、この作用機序はナルトレキソンがエタノールによる β -エンドルフィン遊離を遮断することによるものである。