

論文番号 181

担当

札幌医科大学 医学部 薬理学講座

題名 (原題/訳)

Neuroactive steroid 3α -hydroxy- 5α -pregnan-20-one modulates electrophysiological and behavioral actions of ethanol.

神経活性ステロイド 3α -hydroxy- 5α -pregnan-20-one はエタノールの電気生理的作用および行動作用を修飾する

執筆者

VanDoren MJ, Matthews DB, Janis GC, Grobin AC, Devaud LL, Morrow AL

掲載誌 (番号又は発行年月日)

Journal of Neuroscience 20(5): 1982-1989 (2000)

キーワード

エタノール、神経活性ステロイド、電気生理、行動薬理、GABA

要旨

神経活性ステロイドは脳で生合成されるが、それらの生理的重要性は良く分かっていない。我々はアルコール (エタノール) のいくつかの特異的作用は神経ステロイドである 3α -hydroxy- 5α -pregnan-20-one ($3\alpha,5\alpha$ -THP;アロプレグノロン) によって媒介されていることを示す生化学的、電気生理的、行動薬理的結果を得ている。 $3\alpha,5\alpha$ -THP は GABA_A 受容体の修飾因子として作用することが報告されており、一方、エタノールの GABA_A 受容体に対する効果も良く知られている。この研究で我々は、GABA 神経系の神経ステロイドである $3\alpha,5\alpha$ -THP の脳内レベルとエタノールの効果との関連について検討した。ラットへの末梢アルコール投与で大脳皮質 $3\alpha,5\alpha$ -THP レベルは薬理的に相当する濃度まで上昇する。この $3\alpha,5\alpha$ -THP 濃度の上昇はエタノールの用量や投与後の時間に依存している。さらに、大脳皮質での $3\alpha,5\alpha$ -THP レベルとエタノールの催眠効果との間には統計的に有意な相関が認められた。 5α -還元酵素阻害剤フィナステリドによる 5α -還元ステロイドの生体内生合成の阻害でいくつかのエタノール効果は阻止された。フィナステリドの前処置はビククリンによる痙攣の閾値に影響しなかったが、エタノールの抗痙攣効果を抑制した。また、フィナステリド前処置はエタノールによって生じるブローカ神経の内側中隔/対角帯における自発性神経活動の抑制を回復したが、自発発火頻度への直接効果は認められなかった。このように、急性エタノール投与による $3\alpha,5\alpha$ -THP レベルの上昇はエタノールの影響を説明する新たな作用機序と、ならびに神経ステロイドの中樞神経系における修飾的役割の重要性を示しているものと考えられる。この観点から、 $3\alpha,5\alpha$ -THP のような GABA 神経系の神経ステロイドに対する特異的拮抗薬はアルコール依存症の治療で有効なものとなると考えられる。