

論文番号 257

担当

札幌医科大学 医学部 薬理学講座

題名 (原題/訳)

Nicotinic mechanisms involved in the dopamine activating and reinforcing properties of ethanol.

エタノールのドパミン(神経系)活性化と強化効果に関連したニコチン性機序について

執筆者

Soderpalm B, Ericson M, Olausson P, Blomqvist O, Engel JA

掲載誌 (番号又は発行年月日)

Behavioural Brain Research 113(1-2): 85-96 (2000)

キーワード

エタノール、ニコチン、ドパミン系、アセチルコリン受容体、中脳-大脳皮質-辺縁系、報酬効果、アルコール依存症

要旨

エタノールは、脳報酬系の重要な部位である中脳-大脳皮質-辺縁系ドパミン神経系を活性化する主要な依存形成薬物の一つである。このドパミン神経系の活性化はエタノールの正の強化効果に関与していると考えられる。しかし、ドパミン系を活性化するエタノールの作用機序の詳細は明らかとなっていない。この機構の選択的な薬理的調節によって、自然な報酬系の強化を損ねることなくエタノールの強化効果のみを減少させることが可能であろう。エタノールは様々な ligand-gated イオンチャネル機能に直接影響することが示されている。これらのイオンチャネルのいくつかは中脳-大脳皮質-辺縁系ドパミン系やその近傍に位置している。そのような受容体の一つはニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)である。本報は nAChR がエタノールのドパミン系活性化や強化効果に関与しているかどうか評価しようとするものである。この目的のため、マウスならびにラットでの急性および慢性エタノール処置による行動薬理的、神経化学的実験を行った。得られた結果は腹側被蓋野の nAChR がエタノールの中脳-辺縁系ドパミン神経系の活性化や強化効果の媒介に関与していることを示している。さらに、エタノールによるこれら受容体の活性化は、エタノールの側坐核への影響に引き続いた間接的なものである可能性が高い。また、亜慢性ニコチン処置はエタノールの強化効果とドパミン神経活性化を増強する。しかし、この慢性効果は末梢 nAChR の中程度の遮断に応答した自律神経系の適応に由来するものと考えられ、セロトニンのような他の神経伝達物質の関与する脱抑制行動の進展と関連しているように思われる。これまで得られた結果から、ヒトでしばしば観られるニコチンとエタノールの共存を神経生物学的説明することができる。さらにこれらの結果は、前述した効果と関連している側坐核 nAChR の選択的遮断薬がこれまでと薬理的に異なる新たなアルコール依存症治療薬となる可能性を示唆している。