

研究・調査報告書

| | |
|---|---------------|
| 報告書番号 | 担当 |
| 151 | 独立行政法人酒類総合研究所 |
| 題名 (原題/訳) | |
| <p>DRD2 gene transfer into the nucleus accumbens core of the alcohol preferring and nonpreferring rats attenuates alcohol drinking.</p> <p>アルコール嗜好性、非嗜好性ラットの側坐核への DRD2 遺伝子の導入はアルコール摂取を減少させる</p> | |
| 執筆者 | |
| Thanos PK, Taintor NB, Rivera SN, Umegaki H, Ikari H, Roth G, Ingram DK, Hitzemann R, Fowler JS, Gatley SJ, Wang GJ, Volkow ND. | |
| 掲載誌 (番号又は発行年月日) | |
| Alcohol Clin Exp Res. 2004 May;28(5):720-8. | |
| キーワード | |
| アルコール中毒、DRD2 レセプター、遺伝子治療、アデノウイルス | |
| 要旨 | |
| <p>エタノールはラット脳側坐核において、dopamine ニューロンにおける dopamine の放出を刺激し、様々な dopamine receptor がアルコールや他の物質の乱用に重要な役割を果たしていることが報告されている。この dopamine receptor の中でも、dopamine D2 receptor (DRD2) はアルコールの影響を促進することが言われており、慢性的なアルコール中毒では DRD2 レベルが変化することが報告されている。DRD2 が欠乏あるいは減少した場合、これらの receptor によって活性化される報酬回路の活性化の減少を代償する方法として、薬剤使用の傾向が生じるという仮説が導かれている。様々な遺伝子や環境が脳での DRD2 低産生と関連があり、脳の DRD2 が低レベルであると報酬欠如症候群となり、中毒になりやすい傾向、衝動的、強迫観念に取り憑かれたような行動をとる傾向にある。DRD2 のアンタゴニストはアルコール嗜好性ラットでエタノール摂取量を増加させる。また、アルコール嗜好性ラットでは非嗜好性ラットに比べ、側坐核で DRD2 の結合能力が 20-25% 低くなっていることが示されている。今回、アデノウイルスを用いて DRD2 遺伝子を側坐核に導入し、その影響を調べた。</p> <p>アデノウイルスベクターを用いたラット脳側坐核での DRD2 の一時的な過剰発現は Sprague Dawley ラットにおけるアルコール摂取を顕著に減少させた。2 瓶選択実験によって、DRD2 の過剰発現によるアルコール消費の減少が明らかとなり、高発現させた DRD2 がアルコールの乱用に対して保護効果を発揮する可能性があることを示唆している。アルコール嗜好性ラットの側坐核へ DRD2 を処理したところ、アルコール嗜好性が 37% 減少し、摂取が 48% 減少し、これらの測定値が処理前の値に戻るまでに 20 日かかった。また、アルコール非嗜好性ラットでもエタノール摂取が減少するなど、同様な行動様式が観察された。慢性的なエタノール投与後 (7 週間)、DRD2 結合性を見るために [¹¹C] raclopride を用いて、micro-positron emission tomography (μPET) を行なったところ、アルコール嗜好性と非嗜好性ラットで DRD2 の結合に明らかな差異が認められた。アルコール嗜好性ラットでは非アルコール嗜好性ラットと比較し、[¹¹C] raclopride 特異的結合が線条体で 16% 減少していた。以上より、高発現させた DRD2 がアルコールの乱用に対して保護効果を発揮する可能性を持つことが示唆された。</p> | |