

研究・調査報告書

報告書番号 1 6 1	担当 独立行政法人酒類総合研究所
題名 (原題/訳)	
Two-shot cocktail: adenosine, dopamine and a twist of beta gamma. 2杯のカクテル、アデノシンドーパミンとβγツイスト	
執筆者	
Harris RA, Morrisett RA.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Nat Med 2002 Aug;8(8):777-9	
キーワード	
ドーパミン、アデノシン、エタノール、強化、Gタンパク	
要 旨	
<p>常習性のある薬やエタノールはドーパミン系、報酬系を活性化させ薬の多幸感の感覚を生み出す。ドーパミンの活性化仮説はドーパミンが報酬系の誘導に必要なだけでなく、報酬における学習過程と報酬に関連した行動を結びつけるためのより複雑な経路にも関与しているといわれている。常習性のある薬は直接神経系に作用することから、食物や性のような刺激よりもより強いドーパミンの活性化が示唆される。一方で、エタノールは神経の発火を増加させることにより非直接的に神経を活性化させる。エタノールそのものによるドーパミン分泌はわずかであるが、多くの研究によりドーパミンレセプターD-2 サブタイプが協力してドーパミンのシグナル伝達に関与し、アルコールの強化に関わっていることが報告されている。</p> <p>エタノールの作用機構において、エタノールは <i>equilibrative nucleoside transporter -1 (ETN-1)</i> を阻害する事が報告されている。細胞外のアデノシンレベルが上昇すると、ETN-1 阻害が増加し、結果として A2 アデノシンレセプターを活性化につながる。D2 や A2 レセプターの活性化は G タンパクから βγサブユニットを遊離させることにより、アデニル酸シクラーゼの増加、cAMP 合成がおこり、最終的には、神経の長期的変化に関係しているといわれている。したがって、これらの変化がエタノールの強化と関係していることも示唆されている。</p> <p>一方、βγサブユニットはカリウムチャネルやカルシウムチャネルの調節に重要な役割を果たしていると報告されている。エタノールはGタンパク依存性内向き整流Kチャネル (GIRK) を活性化させる事が明らかになっており、エタノールの作用はβγにより媒介されると考えられる。それゆえ、βγはイオンチャネル、キナーゼ、遺伝子発現など、多くのターゲットを通してアルコールの作用に関係しているのかもしれない。</p> <p>以上をまとめると、エタノール摂取に関係したドーパミン系のシグナル伝達経路にはアデノシンレセプター、ドーパミンレセプターなど様々な複雑な経路が関係しており、特にβγサブユニットが重要な経路を担うことが示唆される。</p>	