

研究・調査報告書

報告書番号 1 6 3	担当 札幌医科大学医学部薬理学講座
題名 (原題/訳)	
Ethanol operant self-administration in rats is regulated by adenosine A2 receptors. ラットにおけるオペラント条件付けエタノール自己投与はアデノシン A2 受容体で調節されている	
執筆者	
Arolfo MP, Yao L, Gordon AS, Diamond I, Janak PH.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Alcohol Clin Exp Res. 28(9): 1308-1316 (2004)	
キーワード	
エタノール、アデノシン、ドパミン、アルコール自己投与、依存	
要 旨	
<p>背景： 近年の研究結果は、エタノールが神経系や行動に与える効果にはアデノシンが関与していることを示唆している。神経系培養細胞の実験では、エタノールはアデノシン A2 受容体の刺激を通じて、サイクリック AMP/プロテインキナーゼ A (cAMP/PKA) 情報伝達系と cAMP 調節因子 (CRE) 仲介性の遺伝子発現を活性化する。そして、このようなエタノールの効果は抑制性 G 蛋白質の $\beta\gamma$ サブユニットの阻害によって遮断される。最近我々は、ラット側坐核に $\beta\gamma$ 阻害ペプチドを発現させるとラットのエタノール飲酒が減少することを報告した。側坐核では GABA 作動性投射ニューロン (MS 細胞) にアデノシン A2 受容体が高レベルで発現している。もし、エタノールの強化効果に Gi 蛋白質 $\beta\gamma$ サブユニットを介したアデノシン A2 受容体による cAMP/PKA 系の活性化が関与しているのなら、アデノシン A2 受容体遮断薬によってエタノールの消費は抑制することができるであろう。この研究で我々は、この仮説について検証した。アデノシン A2 受容体とドパミン D2 受容体は側坐核神経系で共発現しているので、A2 受容体遮断薬と D2 受容体遮断薬の効果について比較検討した。</p> <p>方法： 雄 Long-Evans 系ラットを 1 日 30 分間、10%エタノールを自己投与するように訓練した。ラットは 3 群に分けられ、D2 遮断薬 eticlopride、A2 遮断薬 DMPX、A1 遮断薬 DPCPX が投与された。</p> <p>結果： eticlopride は用量依存的にエタノール摂取を減少させた。DMPX はエタノール摂取に対して 2 形式の効果を示し、10 と 20 mg/kg の用量では減少が、しかし、1 mg/kg では増加が生じた。DPCPX はエタノール摂取量に影響しなかった。</p> <p>結論： 我々の仮説を支持して、アデノシン A2 受容体遮断薬 DMPX はエタノール自己投与を抑制した。低用量の A2 遮断薬ではエタノール摂取が増加したが、このことは、ラットは部分的な A2 遮断に打ち勝ってエタノール自己投与を増加させた結果と考えられる。D2 遮断薬の eticlopride もエタノール自己投与を減少させた。これらの結果は、アデノシン A2 受容体の薬理的修飾によってラットのエタノール消費を調節できるということを実験的に初めて提示したものである。A2 受容体を遮断する薬剤は過剰なアルコール摂取を防止するために有益であると思われる。</p>	