

研究・調査報告書

報告書番号	担当
476	高崎健康福祉大学薬学部細胞生理化学研究室
題名 (原題/訳)	
<p>δ-opioid receptor expression in the ventral tegmental area protects against elevated alcohol consumption.</p> <p>腹側被蓋野でのδオピオイド受容体の発現は亢進したアルコール摂取を防御する</p>	
執筆者	
Margolis EB, Fields HL, Hjelmstad GO, Mitchell JM.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
J Neurosci. 28(48): 12672-12681 (2008)	
キーワード	
エタノール、腹側被蓋野、 δ -オピオイド、アルコール依存症、飲酒	
要旨	
<p>アルコール依存症は全世界で約1億4千万人が発症している複雑で身体の衰弱を生じる症候群である。しかし、エタノールを消費する全ての人々がアルコール乱用を生じるわけではなく、アルコール消費の増加を抑える防御機構を持っている人がいる可能性がある。我々は本研究で、δ-オピオイド受容体 (DOR) がそのような防御的役割を果たしているという仮説について検証した。本研究の結果として、腹側被蓋野 (VTA) の DOR 活性がラットでのエタノール消費を強力に低下させ、この効果は基礎的なエタノール消費に依存していることを示す。</p> <p>DOR 刺激薬 DPDPE の VTA 内注入はアルコール摂取低量ラットでの飲酒を低下させた。さらに、DOR の選択的遮断薬である TIPP-Ψ は低量アルコール摂取ラットでの飲酒を増加させ、この増加は GABA_A 拮抗薬のビククリンの同時投与で阻止された。一方、TIPP-Ψ の投与でアルコール摂取大量ラットの飲酒量は増加しなかった。電気生理学的手法によって、低量飲酒ラットの VTA 切片で、DPDPE は前シナプス性に GABA_A 受容体が仲介する抑制性シナプス後電流 (IPSCs) を阻害し、このことは GABA 神経終末の DOR の活性化によるものと考えられた。DPDPE による効果は大量飲酒ラットや無処置ラットでは見られなかった。さらに、DOR 仲介性の IPSCs 阻害は高架十字迷路で評価した不安行動要因と逆相関した。対照的に、μ-オピオイド受容体刺激薬 DAMGO による VTA での GABA_A 仲介性 IPSCs の前シナプス性阻害は、大量飲酒および低量飲酒ラットで対照動物と比べて有意に減弱し、オピオイド受容体の種類によって効果が異なることが考えられた。</p> <p>本研究での結果は、VTA の DOR は防御的な性質を持っていることを示し、アルコール依存症の治療介入における新たに重要な標的を提示するものがある。</p>	