

## 研究・調査報告書

報告書番号	担当
245	高崎健康福祉大学薬学部細胞生理化学研究室
<b>題名 (原題/訳)</b>	
<p>Blockade of GABAA receptors in the paraventricular nucleus of the hypothalamus attenuates voluntary ethanol intake and activates the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis.</p> <p>視床下部室傍核での GABAA 受容体の遮断は自発的なエタノール摂取を抑制し視床下部-下垂体-副腎皮質系を活性化する</p>	
<b>執筆者</b>	
Li J, Bian W, Dave V, Ye JH.	
<b>掲載誌 (番号又は発行年月日)</b>	
Addict Biol. 16(4):600-614 (2011)	
<b>キーワード</b>	
エタノール、アルコール依存症、コルチコステロン、GABAA 受容体、HPA 系、室傍核	
<b>要旨</b>	
<p>視床下部の室傍核 (PVN) は視床下部-下垂体-副腎皮質 (HPA) 神経内分泌ストレス系を調節している主要な統合部位である。この系の混乱はアルコール依存症に関連していることが知られているが、PVN の役割は完全には分かっていない。特に興味深いのは PVN の GABAA 受容体の働きで、GABAA 受容体はエタノールの自発的摂取行動の調節に関与していることから、GABAA 受容体は中枢系でのエタノールの効果の媒介や PVN の機能を制御する上で重要な役割を果たしているものと考えられる。</p> <p>20%エタノールへの間欠摂取法で Long-Evans ラットは大量のエタノールを消費し、アルコール依存状態となった。GABAA 受容体拮抗薬ピクロトキシンの PVN への微量注入によってエタノールの摂取は有意に減少した。一方、側脳室への投与ではエタノール摂取の低下は見られなかった。ピクロトキシンの投与で生じたエタノール摂取の減少は、他の拮抗薬であるピククリンの投与でも観察されたが、GABAA 受容体の刺激薬であるムシモールはピクロトキシンの減少を減弱した。さらに、ラットでのエタノール摂取の増加と相関して血中コルチコステロンレベルの低下が見られ、このことは HPA シグナル系の機能低下を示している。HPA 系の活性化の指標となる Fos を発現している細胞数は、ピクロトキシンの投与によって PVN で増加し、また、血中コルチコステロンレベルの上昇が見られたことから、ピクロトキシンの PVN への投与で、エタノールによって生じた HPA シグナル系の機能低下が回復することが示された。</p> <p>本研究の結果はアルコール依存状態のラットでは PVN の GABAA 受容体機能が亢進していて、そのことで HPA 系の機能低下がもたらされていること、さらに、GABAA 受容体拮抗薬は低下している HPA 系のシグナルを回復し、多量のエタノール消費を減少させることを示している。それゆえ、GABAA 受容体を標的とする薬物はアルコール依存症の治療で効果的であると考えられる。</p>	