

## 研究・調査報告書

報告書番号	担当
253	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>	
Ethanol as a prodrug: brain metabolism of ethanol mediates its reinforcing effects. プロドラッグとしてのエタノール：エタノールの脳での代謝が強化効果に関与している	
<b>執筆者</b>	
Karahanian E, Quintanilla ME, Tampier L, Rivera-Meza M, Bustamante D, Gonzalez-Lira V, Morales P, Herrera-Marschitz M, Israel Y.	
<b>掲載誌 (番号又は発行年月日)</b>	
Karahanian E, Quintanilla ME, Tampier L, Rivera-Meza M, Bustamante D, Gonzalez-Lira V, Morales P, Herrera-Marschitz M, Israel Y.	
<b>キーワード</b>	
アルコール依存症、脳カタラーゼ、アセトアルデヒド、強化効果	
<b>要 旨</b>	
<p><b>背景：</b> 殆ど全ての乱用薬物の報酬効果の原因となる分子の実態は知られているが、エタノールに対しては不確定なところが残されている。幾つかの事実からアルコールの報酬効果はエタノール自体のみならず、脳のカタラーゼによって生成されるアセトアルデヒドによっても生じることが示唆されている。しかし、カタラーゼの特異的な阻害剤がないことから、アセトアルデヒドがエタノールの報酬効果で果たしている役割を結論づけることが出来ていない。本研究は、一つはカタラーゼの合成阻害を生じ、脳アセトアルデヒドの生成を阻害する、他の一つはアルコール脱水素酵素を合成し、脳アセトアルデヒドの生成を亢進する 2 種の遺伝子改変動物を使用して、自発的アルコール消費に対する脳アセトアルデヒドの効果について検討した。</p> <p><b>方法：</b> (i) カタラーゼ蛋白質合成を阻害する shRNA をコードするものと、(ii) アルコール脱水素酵素をコードするレンチウイルスベクターを使用した。レンチウイルスベクターは脳定位固定装置を用いて、ウイスター系由来の高アルコール嗜好性を示すラットの腹側被蓋野へ微量注入法で投与した。ラットはエタノール溶液と飲料水を自由に摂取させた。</p> <p><b>結果：</b> 腹側被蓋野へ抗カタラーゼ shRNA を投与したラットでは、アルコールの自発的摂取がほぼ消失した (-94%、<math>p &lt; 0.001</math>)。反対に、ADH 合成をコードするレンチウイルスを投与したラットでは自発的エタノール消費が促進された</p> <p><b>結論：</b> 本研究の結果は、エタノールに対する報酬効果と強化効果の生成にはエタノールは脳でアセトアルデヒドに代謝される必要のあることを強く示唆している。エタノールに対する報酬効果と強化効果に関係して、エタノールは活性化薬物としてのアセトアルデヒドレベルを上昇するプロドラッグをして作用している。このことから、慢性エタノール摂取を低下させるための介入治療の新たな標的として、脳アセトアルデヒド生成を阻害すること、あるいはアセトアルデヒドレベルを減少することが考えられる。</p>	