

研究・調査報告書

報告書番号	担当
56	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)	
Dihydropyridone as a novel anti-alcohol intoxication medication. 新規抗アルコール中毒治療薬としてのジヒドロミリセチン	
執筆者	
Shen Y, Lindemeyer AK, Gonzalez C, Shao XM, Spigelman I, Olsen RW, Liang J.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
J Neurosci. 32(1):390-401 (2012)	
キーワード	
アルコール中毒、禁断症状、ジヒドロミリセチン、GABA _A 受容体	
<p>要 旨</p> <p>アルコール使用障害 (AUDs) は依然として最も頻繁に見られる薬物依存の形態である。AUDs の進展には、アルコール使用の反復によって過剰な飲酒を制御できなくなり、耐性やアルコール禁断症状、身体ならびに精神依存が形成されることが関係している。現時点で、副作用がなく効果的に AUDs を治療できる薬物はない。ジヒドロミリセチン (DHM) は中国で二日酔いの民間薬として使用されてきた <i>Hovenia</i> のフラボノイド成分であり、本研究では、ジヒドロミリセチンのアルコール中毒への効果について検討した。</p> <p>Sprague Dawley ラットを使用し、エタノール (3 g/kg) は腹腔内投与した。DHM (1.0 mg/kg) はエタノールと同時に腹腔内投与した。DHM はアルコール中毒に拮抗し、耐性形成、不安や痙攣に対する感受性の亢進などの禁断症状を抑制した。また、DHM はラットの自発的なエタノール消費を減少した。GABA_A 受容体は急性ならびに慢性的に投与したエタノールの脳での主要な標的である。海馬細胞で、DHM は電気生理的に観察したエタノールによる GABA_A 受容体の活性 (シナプス GABA_A 受容体のエタノールに対する反応性) 亢進とエタノール曝露と禁断によって生じる GABA_A 受容体の可塑性 (GABA_A 受容体α4 サブユニットの発現増加) に拮抗した。禁断症状などの行動的な評価と細胞電気生理で見られた DHM の抗アルコール効果は、ベンゾジアゼピン拮抗薬であるフルマゼニルで抑えられた。DHM は ³H フルニトラゼパムの BZ 結合部位への結合と競合的に拮抗し、このことは DHM のエタノールに対する作用には GABA_A 受容体の BZ 部位が関係していることを示唆している。</p> <p>要約すると、本研究の結果は、動物モデルで DHM が抗アルコール効果を有していること、そして、DHM のアルコール中毒や依存に対する効果には GABA_A 受容体が関与していることを示している。DHM の薬理的特徴は AUDs の効果的な治療薬として期待できるものであり、DHM は治療薬の候補となるであろう。</p>	