

研究・調査報告書

報告書番号	担当
594	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）	
Suppression of heavy drinking and alcohol seeking by a selective ALDH-2 inhibitor. 選択的 ALDH-2 阻害剤による大量飲酒とアルコール探索の抑制	
執筆者	
Arolfo MP, Overstreet DH, Yao L, Fan P, Lawrence AJ, Tao G, Keung WM, Vallee BL, Olive MF, Gass JT, Rubin E, Anni H, Hodge CW, Besheer J, Zablocki J, Leung K, Blackburn BK, Lange LG, Diamond I.	
掲載誌（番号又は発行年月日）	
Alcohol Clin Exp Res. 33(11): 1935-1944 (2009)	
キーワード	
アルコール、ALDH-2 阻害剤、アセトアルデヒド、ドパミン	
要 旨	
<p>背景： ヒトで遺伝的にアセトアルデヒド脱水素酵素 2 (ALDH-2) を欠損しているとアルコール依存症発症の危険性が低下する。Kudzu (葛) とその抽出液は、伝統中国医学でアルコール依存症の治療に今日まで千年の間使用されて来た。葛はダイズインを含んでいて、ダイズインは ALDH-2 を阻害し、齧歯類での大量飲酒を抑制する。ALDH-2 阻害による飲酒量の低下は、アルコール消費の間に蓄積されるアセトアルデヒドの嫌悪的特性によるものである。しかし、ダイズインはゴールデンシリアンハムスターではアセトアルデヒド濃度を上昇することなく飲酒量を低下させる。このことから、選択的 ALDH-2 阻害剤は飲酒制御に関係している他の代謝因子に影響しその抑制効果を発現している可能性が考えられる。本研究では選択的 ALDH-2 阻害剤の飲酒に与える効果とアセトアルデヒドレベルについて検討を行った。</p> <p>方法： 選択的可逆的 ALDH-2 阻害剤 CVT-10216 を ALDH-2 とダイズインの結晶構造から合成した。CVT-10216 の効率について、3 系統 (Fawn Hooded、Long Evans、inbred P) の中等度ならびに大量飲酒モデルラットで検討した (2 ボトル選択離脱飲酒法、条件付け自己投与法、キュー誘導探求復元法)。さらに、血中アセトアルデヒド濃度と側坐核でのドパミン遊離を測定し、条件付け場所嗜好性試験法で阻害剤の報酬/嫌悪効果について検討した。</p> <p>結果： CVT-10216 はアルコール摂取後のアセトアルデヒドを上昇し、2 ボトル選択離脱飲酒法でのアルコール摂取を抑制した。さらに、CVT-10216 は条件付け自己投与法でのアルコール摂取を阻止し、アルコールの供給がない状態 (すなわち、アセトアルデヒドがない状態) でもキュー誘導探求復元法でのアルコール探求を減少させた。アルコールは側坐核でのドパミン流離を促進し、このことがアルコール依存症での飲酒の増加やその再発に関連していると考えられる。CVT-10216 はアルコールによる側坐核ドパミンの増加を阻止した。また、CVT-10216 は治療量で報酬あるいは嫌悪的な効果を示さなかった。</p> <p>結論： 選択的可逆的 ALDH-2 は過量の飲酒を低下させ、禁酒中のアルコール中毒患者の再発を抑制し、アルコール依存症やアルコール乱用の新たな治療法になるものと考えられる。</p>	