

研究・調査報告書

報告書番号	担当
70	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)	
Neurokinin-1 receptors (NK1R:s), alcohol consumption, and alcohol reward in mice. マウスでのニューロキニン-1 受容体 (NK1R:s)、アルコール消費、アルコール報酬効果	
執筆者	
Thorsell A, Schank JR, Singley E, Hunt SP, Heilig M.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Psychopharmacology (Berl). 209(1): 103-111 (2010)	
キーワード	
ニューロキニン-1 受容体、L-703,606、サブスタンス P、アルコール、条件付け場所嗜好試験	
要 旨	
<p>原理： 最近、ニューロキニン-1 受容体 (NK1R) 欠損マウスで自発的アルコール消費が低下することが見いだされている。この現象はニューロキニン-1 受容体欠損マウスの発達に伴った効果の反映なのか、あるいは NK1R によるアルコール消費の直接的な制御によるものなのか、アルコール消費の減少は動機付け効果の反映なのか、分かっていない。</p> <p>目的： この研究の目的は、アルコール使用障害の治療法の候補として NK1R 拮抗作用を前臨床試験で検証することである。</p> <p>方法： NK1R 拮抗薬 L-703,606 と NK1R 欠損マウスを用いて、アルコール関連行動を評価した。</p> <p>結果： L-703,606 (3-10 mg/kg、腹腔内投与) は 2 ボトル自由選択条件下で正常 C57BL/6 マウス (WT) のアルコール摂取を用量依存的に抑制した。しかし、NK1R 欠損マウスで L-703,606 によるアルコール摂取の抑制効果は見られず、このことは、拮抗薬の効果は受容体特異的なものであることを示している。アルコールによる条件付け場所嗜好試験で検討したアルコール報酬効果は、NK1R の遺伝子欠損の度合いに依存して低下した (WT (+/+)>欠損 (+/-)>欠損 (-/-))。アルコールの離脱と摂取を繰り返すことで誘導したアルコール摂取亢進条件で、WT では摂取亢進が見られたが、NK1R 欠損マウスでは亢進は見られなかった。以前、異なる遺伝子背景を持つ NK1R マウスの行動的表現型でストレスに対する亢進が報告されたが、この研究で用いた C57BL/6 の遺伝子背景を持つ NK1R 欠損マウスでの鎮痛における表現型での変化は見られなかった。さらに、WT と NK1R 欠損マウスで不安や抑うつ行動表現型での違いは認められず、アルコール関連行動に対する NK1R 不活性化の効果は抗不安効果によるものとは異なると考えられる。</p> <p>結論： NK1R の拮抗薬による遮断によって、アルコール消費に関して見られた NK1R 遺伝子欠損と類似した効果が生じたことは、アルコール摂取に関するこの受容体の直接的な役割を支持するものである。NK1R の不活性化は、依存形成の特徴であるアルコールの報酬効果や摂取量亢進を制御する。この研究の結果は、アルコール依存症治療の候補として NK1R 拮抗作用が有力であることを支持している。</p>	