

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	14-230	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳) Dopamine D3 receptor is necessary for ethanol consumption: an approach with buspirone. ドパミン D3 受容体はエタノール摂取に必要とされる: ブスピロンによる解析			
執筆者 Leggio GM, Camillieri G, Platania CB, Castorina A, Marrazzo G, Torrisi SA, Nona CN, D'Agata V, Nobrega J, Stark H, Bucolo C, Le Foll B, Drago F, Salomone S.			
掲載誌 Neuropsychopharmacology. 2014; 39(8):2017-28. doi: 10.1038/npp.2014.51.			
キーワード			PMID:
アルコール、アルコール依存症、中脳辺縁系ドパミン系、ドパミン D3 受容体			24584330
要旨 <p>目的: 中脳辺縁系ドパミン(DA)系は薬物やアルコールに対する探索行動を調節し、アルコール乱用の報酬効果を仲介している。DA は 5 種類の受容体亜型(D1-5R)を介して作用し、D3 受容体(D3R)は、中脳辺縁系 DA 経路の制御と薬物探索行動の調節で重要な役割を果たしている。しかし、その詳細な役割は不明である。本研究は、マウスで D3R 遺伝子欠損あるいは D3R の薬理的遮断がエタノール嗜好性を抑制するかどうか検討した。</p> <p>方法: C57BL/6J 由来の D3R 欠損マウス(D3R^{-/-})と対照正常(WT)マウスを用いた。エタノール摂取は、24 時間自由接近 2 ボトル選択法で 59 日間行った。強制アルコール投与は、15-59 日にエタノールのみを摂取させて行った。D3R 遮断薬(SB277011A、U99194A)の効果は、2 ボトル選択エタノール摂取と多量エタノール摂取(暗期飲酒法、DID: the drinking in the dark)で検討した。DA 関連の薬物は、2 ボトル選択エタノール摂取の 30 日から 14 日間連続で腹腔内投与した。タンパク質はウエスタンブロット法、mRNA は定量的 RT-PCR 法で測定した。</p> <p>結果: 2 ボトル選択エタノール摂取と DID での D3R^{-/-}のエタノール消費はほとんどなく、一方、WT では安定してエタノールを消費した。D3R 遮断薬は WT でのエタノール消費を抑制したが、D3R^{-/-}では効果なかった。D3R の発現には RACK1(活性化プロテインキナーゼ C 受容体)と脳由来神経栄養因子(BDNF)の活性化が関与している。エタノール摂取は、WT と D3R^{-/-}の両方で、線条体での RACK1 と BDNF の発現を増加した。また、WT ではエタノールによって D3R の発現が上昇した。これらのことから、RACK1/BDNF の活性を伴った D3R 発現の増加は、自発的エタノール摂取での強化機序として機能していると考えられた。実際、脳由来神経栄養因子受容体(TrkB)選択的拮抗薬 ANA-12 による BDNF 経路の遮断は慢性エタノール消費を抑制し、線条体 D3R 発現を低下させた。最後に、D3R 遮断作用から不安障害の治療薬として使用されているブスピロンはエタノール消費を効果的に抑制した。</p> <p>結論: D3R 遺伝子欠損あるいは D3R の薬理的遮断はエタノール摂取を抑制する。D3R を介した DA 情報はエタノール関連報酬作用に必須であり、選択的に D3R を標的とする薬理的遮断薬は、エタノール摂取を抑制する新たな離脱治療標的になると考えられる。</p>			