

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-155	15-247	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)			
Activation of melatonin receptors reduces relapse-like alcohol consumption. メラトニン受容体の活性化は依存再発様のアルコール消費を減少させる			
執筆者			
Vengeliene V, Noori HR, Spanagel R.			
掲載誌			
Neuropsychopharmacology. 2015; 40(13):2897-906. doi: 10.1038/npp.2015.143.			
キーワード			PMID:
アルコール依存、メラトニン、メラトニン受容体、再発、概日リズム			25994077
要旨			
<p>目的:アルコールと概日リズム(CR)との関連性についての研究は、過去 20~30 年間行われてきた。アルコールに対する行動的、生理的応答や嗜好性は、一日の時刻によって変化する。ラットでは暗期での飲酒量が明期での場合より多く、このことから、アルコール曝露の時期を暗期に行う“暗期飲酒(driking in the dark)”モデルが用いられている。CR を調節している主要な因子にメラトニン(MT)がある。アルコール摂取は、MT 産生の概日性を変え、アルコール依存症者やアルコール摂取ラットでは、MT 産生の減少と夜間の最高濃度の到達時期の遅れが生じる。MT は MT1 と MT2 受容体を介して作用し、MT1 受容体タンパク質は薬物効果や習慣性に関係のある脳領域に発現している。本研究は、MT 系がアルコール中毒の新たな治療標的となり得るかどうか検討した。</p> <p>方法: Wistar 系ラットを用い、反復離脱期を伴う長期自発アルコール摂取法[エタノール(5~20%v/v)摂取 8 週間—離脱 2 週間—摂取 4~6 週間—離脱 2~3 週間、これらを反復して実施し、全過程期間は約 1 年間]でエタノールを投与した。数週間の反復離脱処置によって、ラットで(依存)再発様の飲酒が生じ、アルコール離脱効果(ADE)と呼ばれている。動物のエタノール摂取量と CR は、ドリニコメーターシステムで測定し、フーリエ解析で分析した。ラットのケージでの運動量は赤外線センサーを使用した E-Motion システムで測定した。MT1/MT2 受容体刺激薬として、新規抗うつ薬のアゴメラチン(AM, 30 mg/kg)を用い、抗再燃効果について検討した。また、AM の持つ 5-HT_{2c} 受容体遮断作用の効果については、5-HT_{2c} 受容体拮抗薬 SB242084 (SB, 3 mg/kg)を用いて検討した。</p> <p>結果: ADE を伴う長期アルコール摂取で、ラットのエタノール消費は増加し、エタノールへの欲求の上昇が示された。この再発様の飲酒は、ラットへの MT (50 mg/kg) や AM、あるいは SB の処置で低下した。CR 明期の終わりの時点で投与された AM と MT は、再発様飲酒行動に対して類似の効果を生じた。このことは、AM の再発様行動に対する効果は、その MT 作動性活性に由来することを示唆している。AM と MT は、エタノール摂取の昼間でのピークを夜間早期に移行させ(位相前進)、アルコールボトルへの接近頻度を低下させた。明期の始めに投与された MT は、概日リズムに影響せず、アルコール消費にわずかな効果しか生じなかった。</p> <p>結論: 本研究の結果は、MT 系はアルコール欲求や再発様飲酒行動で調節的な役割を果たしていることを示し、MT による CR の位相前進がアルコール消費に対して重要であると考えられる。また、アルコール依存症患者で MT 系を標的とした AM や MT による治療は、睡眠構築を正常な状態に回復し、再発行動の低下につながると考えられる</p>			