

## 研究・調査報告書

報告書番号	担当
267	札幌医科大学医学部薬理学講座
<b>題名 (原題/訳)</b>	
<p>Effects of melanocortin receptor activation and blockade on ethanol intake: a possible role for the melanocortin-4 receptor.</p> <p>エタノール摂取に関するメラノコルチン受容体活性化と遮断の効果：メラノコルチン 4 受容体の役割</p>	
<b>執筆者</b>	
Navarro M, Cubero I, Chen AS, Chen HY, Knapp DJ, Breese GR, Marsh DJ, Thiele TE.	
<b>掲載誌 (番号又は発行年月日)</b>	
Alcohol Clin Exp Res. 29(6):949-957 (2005)	
<b>キーワード</b>	
メラノコルチン受容体、アルコール摂取、アルコール乱用、メラノコルチン受容体 3 欠損マウス	
<b>要 旨</b>	
<p><b>背景：</b> メラノコルチン (MC) 系はポリペプチド前駆体であるプロオピオメラノコルチンから切り出されるペプチドから構成されている。多くの文献は、MC 系は乱用薬物への神経生物学的な応答の制御に関わっていることを示唆している。エタノールは中枢プロオピオメラノコルチン活性に対して直接的な効果を有することから、MC 神経ペプチドが自発的なエタノール摂取の調節に関与している可能性がある。本研究で我々は、MC 受容体 (MCR) 作動薬が MC3 受容体 (MC3R) や MC4 受容体 (MC4R) あるいはその両方を介してエタノール摂取を調節する可能性と、MCR 遮断薬 AgRP-(83-132) がエタノール消費を制御するか否かについて検討した。</p> <p><b>方法：</b> 非選択的 MCR 作動薬である melanotan II (MTII) を Mc3r 欠損マウスとその同腹の対照マウスの腹腔内 (10 mg/kg) と脳室内 (1.0 μg ICV) へ投与した。MC4R の役割を評価するため、C57BL/6J マウスへ選択的 MC4R 作動薬である cyclo(NH-CH<sub>2</sub>-CO-His-d-Phe-Arg-Trp-Glu)-NH<sub>2</sub> (1.0 あるいは 3.0 μg) を脳室内へ投与した。また、正常マウスに AgRP-(83-132) (0.05 あるいは 1.0 μg) を脳室内投与した。</p> <p><b>結果：</b> MTII は Mc3r 欠損マウスと対照野生型マウスの両方で効果的にエタノール消費を減少した。さらに、脳室内投与された MC4R 作動薬はエタノール摂取を有意に低下させたが、一方、AgRP-(83-132) の脳室内投与で C57BL/6J マウスのエタノール消費は有意に増加した。MTII、AgRP-(83-132) のいずれも、エタノール消費に影響を与える用量では血中エタノールレベルを変化させなかった。</p> <p><b>結論：</b> 本研究の結果は、MCR 作動薬によるエタノール消費の低下は MC3R ではなく、MC4R を介して生じていること、そして、AgRP-(83-132) の拮抗作用によってエタノール摂取が増加したことを示唆している。これらの知見は、MCR 情報伝達はエタノール消費を調節しているという考えを強く支持し、MCR に作用する化合物は、肥満の治療に加えて、アルコール乱用関連疾患治療の 1 つの候補として有望であると考えられる。</p>	