

研究・調査報告書

報告書番号	担当
170	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） Selective blockade of the orexin-2 receptor attenuates ethanol self-administration, place preference, and reinstatement. オレキシン 2 受容体の選択的遮断はエタノールの自発投与、条件付け場所嗜好性、嗜好性再現を抑制する	
執筆者 Shoblock JR, Welty N, Aluisio L, Fraser I, Motley ST, Morton K, Palmer J, Bonaventure P, Carruthers NI, Lovenberg TW, Boggs J, Galici R.	
掲載誌（番号又は発行年月日） Psychopharmacology (Berl). 215(1):191-203 (2011)	
キーワード アルコール依存症、オレキシン 2 受容体、ヒポクレチン、エタノール嗜好性、JNJ-10397049、報酬効果	
要 旨 <p>背景： オレキシン 1 受容体拮抗薬は薬物乱用や食物に対する強化効果を遮断することが示されている。しかし、オレキシン 2 受容体の拮抗薬が同様の効果を有しているかどうか分かっていない。我々は <i>in vitro</i> ならびに <i>in vivo</i> の研究で脳移行性選択的オレキシン 2 受容体拮抗薬 JNJ-10397049 について報告した。</p> <p>目的： 本研究ではラットを用いて、末梢投与した JNJ-10397049 がエタノールの報酬効果を阻止するかどうか、エタノール離脱症状を回復するかどうか検討した。比較として選択的オレキシン 1 受容体拮抗薬 SB-408124 の効果について検討した。</p> <p>方法： ラットに固定比率 3 強化スケジュールでエタノール (8% v/v) とサッカリン (0.1% v/v) の経口自由摂取訓練を行った。また、エタノール離脱症状の検討のためエタノール (8% v/v) 液体飼料を投与し、投与中止後 4 時間での離脱徴候を評価した。さらに、エタノールによる側坐核の細胞外ドパミンレベルの上昇を測定した。条件付け場所嗜好性試験 (CPP) での場所嗜好性の獲得、発現、再現についてはマウスで検討した。</p> <p>結果： JNJ-10397049 (1、3、10 mg/kg、皮下投与) は用量依存性にラットのエタノール自発投与を低下させた。しかし、サッカリンの自発投与、ドパミンレベル、あるいはエタノール離脱徴候での JNJ-10397049 に変化はなかった。JNJ-10397049 (10 mg/kg、皮下投与) はエタノール CPP での嗜好性獲得、発現、再現ならびにエタノールによる活動亢進を抑制した。これらの項目に対して SB-408124 (3、10、30 mg/kg、皮下投与) の効果は認められなかった。</p> <p>結論： 本研究の結果は、これまでで初めて、オレキシン 2 受容体の遮断はエタノールの強化効果を低下する上で効果的であることを示した。オレキシン 2 受容体拮抗薬は睡眠を誘発することが報告されていることから、オレキシン 2 受容体拮抗薬はアルコール依存症、特に睡眠障害を伴うアルコール依存症の治療で有効であると考えられる。</p>	