

## 研究・調査報告書

報告書番号	担当
227	高崎健康福祉大学薬学部細胞生理化学研究室
<b>題名 (原題/訳)</b>	
<p>The <math>\delta_1</math> opioid receptor is a heterodimer that opposes the actions of the <math>\delta_2</math> receptor on alcohol intake.</p> <p><math>\delta_1</math> オピオイド受容体はアルコール摂取に関して<math>\delta_2</math> オピオイド受容体とは反対の作用を有するヘテロ二量体である</p>	
<b>執筆者</b>	
van Rijn RM, Whistler JL.	
<b>掲載誌 (番号又は発行年月日)</b>	
Biol Psychiatry. 66(8):777-784 (2009)	
<b>キーワード</b>	
アルコール依存症、 $\delta$ オピオイド受容体、エタノール、ヘテロ二量体	
<b>要 旨</b>	
<p><b>背景：</b> オピオイド受容体は痛みとアルコール乱用の治療標的として臨床的に重要である。<math>\mu</math>、<math>\delta</math>、<math>\kappa</math>の3種類のオピオイド受容体がクローン化され、動物実験ではいずれもアルコール消費に効果を有していることが示されている。ナルトレキソンはアルコール依存症の治療に使用されるオピオイド受容体非選択的拮抗薬であるが、臨床的な有用性はその弱い有効性と有害効果で限定的なものとなっている。この研究では、ナルトレキシソンの治療上の制約がその受容体選択性の低さに由来することを示す。この何十年かの研究にもかかわらず、オピオイド受容体の薬理にはいくつかの謎が残されている。例えば、生体には薬理的に異なる2種類の<math>\delta</math>オピオイド受容体が存在しており、果たしている役割で未解明な部分がある。</p> <p><b>方法：</b> 2種類の<math>\delta</math>オピオイド受容体亜型に選択的な薬物(ナルトリンドール、<math>\delta</math>オピオイド受容体選択的拮抗薬;ナルトリベン、<math>\delta_2</math>オピオイド受容体選択的拮抗薬;TAN-67、<math>\delta_1</math>オピオイド受容体選択的拮抗薬)のエタノール消費に対する効果について、野生型C57BL/6とオピオイド受容体ノックアウトマウスを用いて、限定摂取2ボトル選択法で検討した。ナルトリベン、7-benzylidene naltrexone、TAN-67の<math>\delta</math>オピオイド受容体に対する親和性と効力は放射性同位元素を用いた結合実験とCa動員アッセイで測定した。</p> <p><b>結果：</b> <math>\delta</math>オピオイド受容体亜型のうち、<math>\delta_1</math>オピオイド受容体の刺激でエタノール消費は減少し、<math>\delta_2</math>オピオイド受容体刺激では反対の効果が認められた。これらの効果は協力的な様式であり、このことは<math>\delta_1</math>と<math>\delta_2</math>オピオイド受容体は、治療上の分子標的としては異なった種類のものであること示唆する。このことを裏付けて、この研究で行ったin vivoおよびin vitro実験から、<math>\delta_1</math>オピオイド受容体はヘテロ二量体で、<math>\delta_2</math>オピオイド受容体はホモマーであることが示された。</p> <p><b>結論：</b> この研究の結果は、臨床的に重要な薬物であるナルトレキシソンの作用がなぜ限定的なのかということを理解することと、アルコール依存症の新たな治療薬の開発において、特異性や選択性を改良する上で重要である。</p>	