

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	13-203	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Modulation of $\alpha 5$ subunit-containing GABAA receptors alters alcohol drinking by rhesus monkeys. $\alpha 5$ サブユニットを含む GABAA 受容体の修飾はアカゲザルのアルコール摂取を変化させる		
執筆者		
Ruedi-Bettschen D, Rowlett JK, Rallapalli S, Clayton T, Cook JM, Platt DM.		
掲載誌		
Alcohol Clin Exp Res. 2013 ;37(4):624-34. doi: 10.1111/acer.12018.		
キーワード		PMID:
GABAA 受容体、アカゲザル、逆アゴニスト、アルコール自発投与		23126673
要 旨		
<p>目的: GABAA 受容体 (GABAA-R) で GABA の活性を亢進するアルコールの作用は、アルコール乱用に関連する効果の機序として考えられている。GABAA-R は α、β、γ を含む 5 種類のサブユニットから成る 10 量体から構成されている。さらに、サブユニットには幾つかの異なった亜型がある。$\alpha 5$ サブユニットは主として海馬に発現している。海馬はアルコールの強化効果に関係している脳領域であることが示されており、$\alpha 5$GABAA-R がアルコール乱用に関連した効果で重要な働きをしていることが示されている。本研究の目的は、これまでラットやマウスで観察されたアルコールの強化効果への $\alpha 5$GABAA-R の関与についてアカゲザルを用いて検証することである。</p> <p>方法: アカゲザル (9 匹) を、アルコールあるいはショ糖を経口的に自発投与 (摂取時間を限定し、溶液の濃度を一定に保つ固定比率法) するように訓練した。自己投与セッション後、それぞれのアカゲザルでサル特有の行動 (蹄鳴、あくび、威嚇など) と薬物関連行動 (運動失調、うつぶせ姿勢) を観察し、スコア化した。</p> <p>結果: サルのアルコール摂取は、アルコール濃度の 1~6% で自発経口投与が増大し、血中アルコール濃度は 90~160 mg/dL となり、典型的なアルコール中毒と関連した行動変化 (歩行運動、触覚探索、常同運動、引っ掻き行動、運動失調) が生じた。$\alpha 5$GABAA-R 刺激薬の QH-ii-066 の前処置はアルコール摂取を亢進し、一方、$\alpha 5$GABAA-R の逆アゴニスト (inverse agonist: 拮抗薬は受容体自体には活性がないのに対して、逆アゴニストは受容体機能を低下させる) である L-655,708 はアルコール摂取を抑制した。ショ糖の自発経口摂取では、これらの薬物による変化はなかった。さらに、QH-ii-066 で生じたアルコール摂取の上昇は、$\alpha 5$GABAA-R 拮抗薬の XLi-093 で元のレベルに回復した。しかし、L-655,708 はアルコールあるいはショ糖を摂取したサルで不安惹起効果を示してあくび行動を増加した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、アルコールの強化効果で果たしている $\alpha 5$GABAA-R の卓越した特異的な役割を示唆している。$\alpha 5$GABAA-R は飲酒を減少させる薬剤の開発における新たな薬理的標的になると考えられる。$\alpha 5$GABAA-R 逆アゴニストは弱い不安惹起効果を持つので薬物療法での効果的な使用を検討する必要があるが、$\alpha 5$GABAA-R を修飾する薬剤のなかで、$\alpha 5$GABAA-R 逆アゴニストはアルコールの薬物療法として有効なものになるであろう。</p>		