

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-142	21-225	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
<p>Inhibition of AMPA receptors (AMPA) containing transmembrane AMPAR regulatory protein γ-8 with JNJ-55511118 shows preclinical efficacy in reducing chronic repetitive alcohol self-administration.</p> <p>膜貫通 AMPA 受容体 (AMPA) 調節性タンパク質 γ-8 含有 AMPAR の JNJ-55511118 での阻害は慢性反復的アルコール自己投与を低下させる前臨床効力を示す</p>		
執筆者		
Hoffman JL, Faccidomo S, Saunders BL, Taylor SM, Kim M, Hodge CW.		
掲載誌		
Alcohol Clin Exp Res. 2021; 45(7):1424-1435. doi: 10.1111/acer.14639.		
キーワード		PMID:
アルコール自己投与、AMPA 受容体、行動、TARP γ -8、JNJ-55511118		34086361
要旨		
<p>目的: アルコール使用障害 (AUD) の有効な治療目標は慢性反復的アルコール使用の低下である。アルコールは、脳報酬系シナプス可塑性で AMPA 受容体 (AMPA) を介した機序によって行動調節を行っており、前臨床モデルでは AMPAR の活性化がアルコール自己投与の増大を促進する。これらのことから、アルコールの使用は AMPAR 活性の機能障害と関連しており、この系の選択的阻害は AUD での病的行動の治療標的となることが示唆される。しかし、AMPA 活性の阻害には有害な副作用が伴っており、AMPA を基にした薬物療法の開発を複雑にしている。AMPA のシナプス後発現と機能には膜貫通 AMPAR 調節性タンパク質 γ-8 (TARP γ-8) が必要とされ、TARP γ-8 の発現はアルコール曝露に感受性が高く、AUD 関連行動を調節している皮質辺縁系に限定的である。TARP γ-8 結合 AMPAR の阻害がアルコール報酬行動制御の選択的な薬物療法となる可能性が示唆される。本研究は、この点について、TARP γ-8 と AMPAR GluA サブユニットの相互作用を障害して、AMPA に対して選択的高親和性阻害作用を有する JNJ-55511118 のマウスオペラント慢性アルコール自己投与に対する効果について検討した。</p> <p>方法: C57BL/6J マウスを使用し、オペラント条件付け法でアルコール自己投与 (対照: ショ糖) を訓練した。JNJ-55511118 (0.1、1、10 mg/kg) はアルコール自己投与評価 1 時間前に経口投与した。マウスの運動活性はオープンフィールド試験で評価した。</p> <p>結果: JNJ-55511118 投与はアルコール自己投与を低下したが、ショ糖自己投与には影響しなかった。また、運動活性試験で、JNJ-55511118 はオープンフィールド活性に影響せず、運動機能に対する効果は認められなかった。</p> <p>結論: 本研究は、初めて、TARP γ-8 結合 AMPAR が依存に関連した行動的病理 (慢性的アルコール摂取) を調節していることを示した。マウスのアルコール自己投与を低下する JNJ-55511118 の前臨床効力は、TARP γ-8 結合 AMPAR の阻害が AUD や他の依存形態の治療薬開発での新たな、有効性の高い神経標的であることを示唆している。</p>		