

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-142	B-210	21-226	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
<p>Baclofen decreases compulsive alcohol drinking in rats characterized by reduced levels of GAT-3 in the central amygdala.</p> <p>バクロフェンは扁桃体中心核 GAT-3 レベルの減少を特徴とするラットでの強迫的アルコール摂取を低下する</p>			
執筆者			
Marti-Prats L, Belin-Rauscent A, Fouyssac M, Puaud M, Cocker PJ, Everitt BJ, Belin D.			
掲載誌			
Addict Biol. 2021; 26(4):e13011. doi: 10.1111/adb.13011.			
キーワード			PMID:
アルコール、バクロフェン、GAT-3、強迫的アルコール摂取、扁桃体中心核			33527681
要旨			
<p>目的: 多くの人は娯楽的に飲酒しているが、そのなかで強迫的なアルコール探索や飲酒に対して脆弱なグループがあり、アルコール摂取の制御を失い、依存症の二特徴である強迫的な飲酒と飲酒以外の報酬に対する興味の低下を生じる。制御された飲酒から強迫的な飲酒へ移行する脆弱性で働いている神経および分子機序は良く理解されていない。扁桃体の GABA 輸送体 GAT-3 の発現レベルが低下したラットは、キニン混合アルコール(AAQ) [代替強化因子] に対してもアルコール探索やアルコール摂取[嫌悪抵抗性飲酒]が持続し、また、扁桃体 GAT-3 発現低下が代替食物強化因子存在下でのアルコール選択や強迫的飲酒に関連している。GABA_B 受容体 (GABA_BR) の活性化で自発的飲酒や多量飲酒が抑制されるが、一方、AAQ 下での持続する強迫的飲酒に対する GABA_BR 刺激薬の影響は検討されていない。本研究は、GABA 遊離を減少する GABA_BR 刺激薬バクロフェンが、強迫的飲酒進展の脆弱性に関連した GAT-3 関連 GABA 恒常性障害を回復するかどうか検討した。</p> <p>方法: Sprague-Dawley 系ラットを使用した。ラットへ間欠的 2 ボトル選択法(エタノール 10%) でアルコールを摂取させ、強迫的飲酒はキニン(0.1 g/L) 混合アルコールあるいは代替食物強化因子サッカリン(0.2% v/v) 供給下での自発的飲酒で評価し、ラットの混合-代替報酬抵抗性(AAR)、中間型(AAI)、感受性(AAS) 表現型を同定した。その後、自発的アルコール摂取に対するバクロフェン投与(1.5 mg/kg、腹腔内投与)の効果を検討した。ラットから調製した扁桃体中心核(CeA)と扁桃体基底外側核(BLA)の GTA-3 mRNA レベルは qPCR 法で測定した。</p> <p>結果: AAR は強迫的飲酒[嫌悪抵抗性飲酒の継続]が進展しやすく、AAS は強迫的飲酒に抵抗性を示した。AAR では CeA の GTA-3 mRNA レベルが AAS より低かった。AAR への急性バクロフェン投与は、キニン抵抗性飲酒を選択的に減少した。バクロフェン投与 AAR で CeA GAT-3 mRNA レベルと強迫的応答との相関が示され、一方、バクロフェン未投与 AAR では GAT-3 mRNA レベルと強迫的応答との相関は認められなかった。</p> <p>結論: 本研究の結果は、扁桃体中心核での GAT-3 mRNA レベルの低下は、強迫的な飲酒を進展させる脆弱性のエンドフェノタイプ[遺伝子と病気という表現型の「中間」に存在するその疾病で認められる特徴的な表現型(中間表現型)]を表しており、これはバクロフェンで軽減されることを示している。GAT-3 の減少(GABA 恒常性)を回復する薬理的介入が強迫的飲酒を抑える治療となることが示唆される。</p>			