

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	24-238	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Receptor and metabolic insights on the ability of caffeine to prevent alcohol-induced stimulation of mesolimbic dopamine transmission. アルコールによる中脳辺縁系ドパミン伝達の促進を阻止するカフェインの能力に対する受容体と代謝に関する知見		
執筆者		
Bassareo V Maccioni R, Talani G, Zuffa S, El Abiead Y, Lorrai I, Kawamura T, Pantis S, Puliga R, Vargiu R, Lecca D, Enrico P, Peana A, Dazzi L, Dorrestein PC, Sanna PP, Sanna E, Acquas E.		
掲載誌		
Transl Psychiatry. 2024; 14(1):391. doi: 10.1038/s41398-024-03112-6.		
キーワード		PMID:
アルコール、後部腹側被蓋野、ドパミン、カフェイン、サルソリノール、A2AR		39341817
要旨		
<p>目的: アルコール (Alc) とカフェイン (Cafe) は世界中で最も多く消費されている精神薬理的な活性物質である。その組み合わせ使用の薬理的影響について多くの研究があるが、近年、Cafe が Alc の強化効果を抑制することが示されている。しかし、Alc で刺激される中脳辺縁系ドパミン (DA) 機能 [強化効果に關与] に関するその効果は分かっていない。Alc は後部腹側被蓋野 (pVTA) の DA 神経細胞を興奮させ、側坐核殻部 (AcbSh) での DA 遊離を増加する。サルソリノール (SAL、salsolinol) は、生体でアセトアルデヒドと DA から Pictet-Spengler 濃縮反応で生成し、中脳辺縁系でエタノールと同様に作用する。また、慢性 Alc 摂取で Sal が pVTA で形成されることが報告されている。Cafe-Alc 相互作用を特徴付けるため、本研究は Alc の強化効果で機能している神経生理学的ならびに神経化学的過程に対する Cafe の影響を Sal との関連を含めて検討を加えた。</p> <p>方法: 雄性 Sprague-Dawley ラットを使用し、Alc (20%) を経口投与した。Cafe は (3, 15 mg/kg) を Alc 投与前に腹腔内投与した。処置後、ラットから脳切片を調製して神経活動は <i>in vitro</i> ホールセルパッチクランプ法で解析した。pVTA のタンパク質変化は非標的メタボロミクスで解析した。pVTA と AcbSh の DA 動態は <i>in vivo</i> 微小透析法で解析した</p> <p>結果: Alc 投与は pVTA での Sal 形成と AcbSh の DA 伝達を生じ、Cafe はこれらの効果を阻止した。A1 アデノシン受容体 (A1R) 拮抗薬 DPCPX は DA 機能に対する Alc の効果を抑制できなかった。Cafe と A2A アデノシン受容体 (A2AR) 拮抗薬 SCH 58261 は pVTA の Alc 依存性 Sal 形成を抑制し、さらに、Alc による <i>in vivo</i> AcbSh DA 増加 と、<i>in vitro</i> pVTA DA 神経細胞発火率増加を抑制した。Cafe は Sal の生体利用率には影響しなかった。また、Cafe は Sal とモルヒネによる DA 機能の促進を抑制した。pVTA の非標的メタボロミクス解析は、Cafe は脂質シグナル伝達やエネルギー代謝関与分子に対する Alc の効果に拮抗することを示した。このことは、Cafe は Alc による Sal 形成阻止による機序と、それとは異なる機序を介して Alc による中脳辺縁系 DA 伝達の促進を抑制することを示している。</p> <p>結論: 本研究は、初めて、Cafe が中脳辺縁系 DA 経路の Alc による活性化を阻止することを示した。Cafe は Alc による pVTA での Sal 形成と AcbSh DA 伝達増強を A2AR の拮抗作用を介して阻止する。本研究で示した Cafe と A2AR 拮抗薬の機序は、AUD の阻止/治療戦略の開発で一助になると思われる。</p>		