

## 研究・調査報告書

報告書番号	担当
4 5 5	高崎健康福祉大学薬学部細胞生理化学研究室
題名 (原題/訳)	
Effect of DOV 102,677 on the volitional consumption of ethanol by Myers' high ethanol-preferring rat. Myers エタノール高嗜好ラットによる自発的エタノール摂取に関するノルエピネフリン・セロトニン・ドパミン取り込み阻害剤 DOV 102,677 の効果	
執筆者	
McMillen BA, Shank JE, Jordan KB, Williams HL, Basile AS.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Alcohol Clin Exp Res. 31(11): 1866-1871 (2007)	
キーワード	
アルコール、アルコール依存症、三重取り込み阻害剤、DOV102,677、ノルエピネフリン、セロトニン、ドパミン	
要 旨	
<p>背景: モノアミン神経伝達物質トランスポーターの阻害剤が抗うつ薬として作用することは良く知られている。しかし、セロトニン単一あるいはセロトニン・ノルエピネフリン神経伝達物質二重取り込み阻害剤が、うつ状態などの合併症としてのエタノール乱用の治療に効果あるかどうかは一定していない。そのことに加えて、ドパミン取り込みを阻害する薬物がアルコール乱用に有効であると考えられている。本研究では、ノルエピネフリン、セロトニン、ドパミン取り込み阻害剤である DOV102,677 のエタノール高嗜好ラットによる自発的エタノール摂取に関する効果について検討した。</p> <p>方法: Myers エタノール高嗜好ラットを 10 日間、3-30%セットアップ試験と 3 ボトル選択法で好みのエタノール濃度への自由飲酒で選別した。エタノール (g/kg)、水、飼料の消費量と体重を薬物処置前 3 日間、処置 3 日間、処置後 3 日間、毎日測定した。さらに、Spragu-Dawley ラットへ DOV102,677 前処置 30 分後に投与したレセルピン (2.0 mg/kg、皮下投与) による行動変化を 24 時間観察した。</p> <p>結果: モノアミン取り込み三重阻害剤 DOV102,677 は用量依存的に 3 日間の処置で最大 71.2%までエタノール自発摂取を減少した (DOV102,677 投与量、20 mg/kg、腹腔内投与、1 日 2 回)。この減少効果は薬剤処置後まで持続した。同様に、摂取総液体量に対するエタノールの比率は 66.2%まで低下した。一方、飼料摂取と体重での変化はなかった。対照的に、5-HT<sub>2A</sub>拮抗薬の amperozide (2 mg/kg、皮下投与、1 日 2 回) はエタノール消費量を 56%まで抑制したが、ナルトレキソン (5 mg/kg、腹腔投与、1 日 2 回) は効果なかった。DOV102,677 (40 mg/kg、皮下投与) は Spragu-Dawley ラットのレセルピンによる無動状態や眼瞼下垂を抑えたが、体温下降は抑えなかった。この効果は、DOV102,677 の作用であるセロトニントランスポーターへの一過性の抑制と、ノルエピネフリンとドパミン取り込みのそれより長時間の阻害に一致していた。</p> <p>結論: DOV102,677 はエタノール高嗜好ラットで飼料摂取量や体重の変化は最小限で、自発的アルコール摂取を有意に低下させた。このことは、(モノアミン) 取り込み三重阻害剤はアルコール乱用の治療に利用できる可能性を示唆している。</p>	