

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-142	23-282	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
LY2444296, a κ -opioid receptor antagonist, selectively reduces alcohol drinking in male and female Wistar rats with a history of alcohol dependence. κ -オピオイド受容体拮抗薬 LY2444296 はアルコール依存症の既往がある雄性および雌性 Wistar ラットのアアルコール摂取を選択的に低下する		
執筆者		
Flores-Ramirez FJ, Illenberger JM, Pascasio G, Terenius L, Martin-Fardon R.		
掲載誌		
Sci Rep. 2024; 14(1):5804. doi: 10.1038/s41598-024-56500-9.		
キーワード		PMID:
アルコール使用障害 AUD、 κ -オピオイド受容体、ダイノルフィン、LY2444296		38461355
要旨		
<p>目的: アルコール使用障害(AUD)の主要な特徴は、アルコール消費の制御が不能なことで、このことはアルコール離脱での負の感情状態を回避することと直接的に関連している。ダイノルフィン(DYN)系、特にκ-オピオイド受容体(KOP)情報はエタノール曝露で影響されることが知られており、アルコール作用の離脱関連陰性感情状態に関与している。現時点で、AUD の治療に 3 種類の薬物が承認されて使用されているが、これらの薬物は臨床的にまだ十分に活用されていない。この観点から、AUD の別の薬物治療の開発のために、新たな薬理的標的の特徴付けが必要とされている。本研究は、選択的、短時間作用型の KOP 拮抗薬 LY2444296 の、アルコール依存ラットの離脱におけるアルコール自己投与の低下に関する能力について検討した。</p> <p>方法: 雄性および雌性 Wistar ラットを使用した。ラットのアアルコール自己投与は 10%アルコールオペラント条件付け自己投与法(30 分/日、21 試行)で訓練した。自己投与の確立後、アルコール依存(AD)ラットを慢性間欠的エタノール蒸気曝露(14 時間/日)で作成(CIE)した。その後、禁酒後 8 時間、2 週間、4 週間で AD ラットのアアルコール自己投与と身体離脱症状を評価した。LY2444296 は CIE の 7 および 8 週目で、3 および 10 mg/kg を離脱 8 時間後のアルコール自己投与評価あるいは身体離脱症状評価の 30 分前に投与した。ラットのア身体離脱症状は、肢の後方突出、発声(接触に対する過剰興奮)、尾硬直性、異常な歩行、身体痙攣を指標に評価した。</p> <p>結果: 6 週間の CIE で、AD ラットではアルコール自己投与が増加し、8 時間の離脱で身体離脱症状が増加した。アルコール非依存雄性および雌性ラットへの LY2444296 の投与で、アルコール自己投与に影響は見られなかった。一方、AD ラットへの LY2444296 の投与で、8 時間の離脱におけるアルコール自己投与は減少し、離脱の身体的徴候は低下した。</p> <p>結論: 本研究は、急性アルコール離脱に関連しているアルコール消費の不適切な作用と陰性感情状態への DYN/KOP 系の関与について示した。本研究の結果は、可逆的 KOP 拮抗薬 LY2444296 の投与は、選択的にアルコール依存ラットの離脱で生じる身体離脱症状を低下し、アルコール自己投与を減少することを示し、アルコール依存によるアルコール消費の制御不全における DYN/KOP 系の重要性と AUD の有効な治療法としての KOP 拮抗薬の前臨床評価を提示した。</p>		