

薬物依存形成における diazepam binding inhibitor (DBI)の役割

大熊 誠太郎・桂 昌司

川崎医科大学薬理学教室

アルコールを含む依存性薬物による依存形成機序については、多くの薬理学的研究が行われているにもかかわらず、その解明は十分でないのが現状である。

一方、薬物依存患者にみられる退薬症候の1つとして著明な不安が知られていることから、演者らはこの不安に着目し、DBI発現と依存形成あるいは退薬症候の発現との関連性について、依存性薬物としてアルコールおよびmorphineを選び検討を行った。

1) DBIの生化学的・薬理学的特性¹⁾

はじめにDBIの生化学的・薬理学的特性について簡単に述べる。

DBIは抑制性神経伝達物質である γ -aminobutyric acid (GABA)を含有する神経細胞のシナプス小胞内に共存する分子量約10kDaのペプチドであり、中枢神経系のみならず、肝臓や腎臓などの末梢臓器にも分布している。薬理的検討などから、DBIはbenzodiazepine (BZD)受容体のinverse agonistとしての薬理的活性を有し、また行動薬理的検討からDBIは実験動物脳室内への注入により動物に不安を誘発することが報告されている。これらのデータから、DBIは内在性誘発物質の1つであると考えられている。したがって、薬物依存形成後にみられる退薬症候の1つとして不安が認められることを勘案して、アルコールおよびmorphineによる依存形成および退薬症候発現時のDBI発現について、DBI mRNA

発現を調べることにより検討した。

2) アルコール依存とDBI mRNA発現

アルコール依存動物は、マウスにアルコール蒸気を8日間連続吸入させることにより作製した。この方法ではすべての動物に、アルコール投与停止後8時間目に痙攣などの著明な退薬症候が観察された。このことから、アルコール投与停止の時点ではすべての動物にアルコール依存が形成されていると判断される。

アルコール投与停止直後には大脳皮質におけるDBI mRNA発現は対照動物に比して有意に増加しており、退薬症候発現時にはアルコール投与停止後に比してより顕著なDBI mRNA発現の増加が観察された²⁾(Fig. 1)。さらに注目すべき点は、この発現増加がアルコール投与中止後約14日目に至って正常値に回復したことである²⁾。これらの実験成績から、脳内におけるDBI mRNA発現がアルコール依存形成および退薬症候発現に密接な機能的関連性を有していると考えられる。

DBIがBZD受容体のligandであること、およびアルコール依存症患者にみられる退薬症候に対してchlordiazepoxideやdiazepamなどのBZD系薬物が著効を奏することから、中枢型BZD受容体のagonistであるflunitrazepam (FLN)を動物にアルコール投与と同時に投与したところ、依存形成時および退薬症候発現時にみられたDBI mRNA発現増加は完全に抑制さ

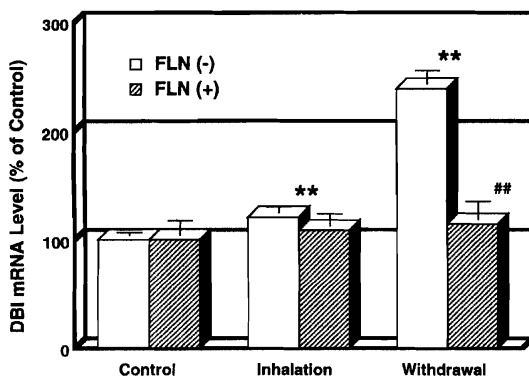


Fig. 1: アルコール依存とDBI mRNA発現
FLN: flunitrazepam
(文献2より引用)

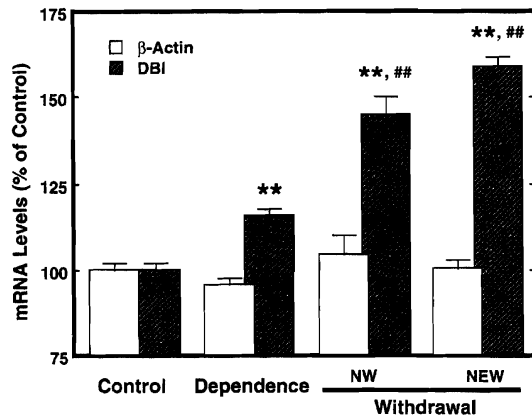


Fig. 2: Morphine依存とDBI mRNA発現
 NW: morphine投与停止による
 禁断症状発現マウス
 NEW: naloxone投与による
 禁断症状発現マウス
 (文献5より引用)

れた²⁾ (Fig. 1)。なお、DBI mRNA発現の約24時間後にはDBI蛋白質の発現が生じることが確認されている³⁾。

マウス大脳皮質より調製した初代培養神経細胞に対し、50mMアルコールを3日間曝露すると、対照群に比してDBI mRNA発現は有意に増加し、アルコール曝露中止後24時間目には、曝露停止直後の増加に比較しても遙かに著明なDBI mRNA発現の増加が生じるのが観察され⁴⁾、またFLNとの同時曝露により、これらのDBI mRNA発現変化は完全に消失した³⁾。この神経細胞にみられたDBI mRNA発現パターンはマウス大脳皮質におけるそれに類似していると考えられる。

さらに、初代培養神経細胞にみられたアルコール曝露に伴うDBI mRNA発現変化は、BZD受容体のagonistであるFLNのみならず、inverse agonistであるRo15-4513およびantagonistであるflumazenilの同時曝露によっても有意に抑制されることが明らかとなった³⁾。この実験成績から、アルコール誘発性のDBI mRNA発現増加はアルコールがBZD受容体に結合することにより生じるものであり、上述のligandsはBZD受容体に結合した場合にはBZD受容体の構造変化が誘発され、このためにアルコールのBZD受容体への結合が阻害され、その結果、DBI mRNA発現が抑制される可能性が推測されるが、詳細については現在不明である。

3) Morphine依存とDBI mRNA発現

アルコールの場合と同様に、morphineの連続投与によりマウスに依存を生じさせ、また禁断症状を発現させた場合の、大脳皮質におけるDBI mRNA発現を検討した。

Morphine依存形成時には大脳皮質におけるDBI mRNA発現は対照動物に比して有意に増加した⁵⁾ (Fig. 2)。また、退薬症候を発現させる場合、morphine投与を中止して発現させる方法、あるいは、naloxone投与により急速に禁断をおこさせる方法を用いたが、いずれの場合でもDBI mRNA発現は依存形成時に比して遙かに増加しているのが観察され

た⁵⁾ (Fig. 2)。なお、これらのDBI mRNA発現増加はnaloxoneの同時投与により完全に抑制された。

以上のように、アルコールおよびmorphineによる依存形成および退薬症候発現に、DBI発現が機能的に関与していることが明らかとなった。しかしながら、これらの発現機序などについては未解明であり、今後検討を続けたいと考えている。

文献

- Guidotti, A.: Role of DBI in brain and its posttranslational processing products in normal and abnormal behavior. *Neuropharmacology*, 30: 1425-1433, 1991.
- Katsura, M., Ohkuma, S., Tsujimura, A., and Kuriyama, K.: Increase of diazepam binding inhibitor mRNA levels in the brains of chronically ethanol-treated and-withdrawn mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 273: 1529-1533, 1995.
- Katsura, M., Ohkuma, S., Tsujimura, A., Xu, J., Hibino, Y., Ishikawa, E., and Kuriyama, K.: Functional involvement of benzodiazepine receptors in ethanol-induced increases of diazepam binding inhibitor (DBI) and its mRNA in the mouse brain. *Mol. Brain Res.*, 54: 124-132, 1998.
- Katsura, M., Ohkuma, S., Xu, J., Tsujimura, A., and Kuriyama, K.: Ethanol stimulates diazepam binding inhibitor (DBI) mRNA expression in primary cultured neurons. *Mol. Brain Res.*, 34: 355-359, 1995.
- Katsura, M., Hara, A., Higo, A., Tarumi, C., Hibino, A., and Ohkuma, S.: Continuous treatment with morphine increases diazepam binding inhibitor mRNA in mouse brain. *J. Neurochem.*, 71: 2638-2641, 1998.