

演題名：シグマ 1 受容体:ドパミン非依存の強化効果誘発及び中枢興奮薬の乱用に対する治療薬としてのターゲット

平仁田 尊人

Division of Neurotoxicology,
National Center for Toxicological Research,
US FDA

セミナー要旨

細胞内シャペロン蛋白質であるシグマ 1 受容体は、多様な薬物の強化効果との関連が近年示唆されている。一方、ドパミン(DA)トランスポーター(DAT)はコカインをはじめとする中枢興奮薬の強化効果発現に重要な作用部位である。しかしながら、DAT に高い親和性を持ちながら、コカインのような中枢興奮作用を有さない“非”定形型 DAT 阻害剤が最近報告された。そこで、ラットを用いた自己投与実験法を用いて、私らは定形型及び非定形型 DAT 阻害剤の違いを比較した。主要な発見は、①非定形型 DAT 阻害剤はシグマ 1 受容体に高い親和性を有する事、②それら二つの蛋白質を同時に阻害/拮抗する事で中枢興奮薬の自己投与行動が劇的に抑制される事、③中枢興奮薬はシグマ 1 受容体作動薬の強化効果を誘発する事、及び④その誘発されたシグマ 1 受容体作動薬の強化効果は DA 非依存性である事でした。これらの結果から、①DAT 及びシグマ 1 受容体の二重拮抗を狙った薬物は中枢興奮薬の乱用に対する治療薬としてのターゲットとなり得る事、②間接的 DA 受容体作動薬である中枢興奮薬は DA 非依存性のシグマ 1 受容体を介した強化効果を誘発でき得る事、及び③現在の中枢興奮薬の乱用に対する治療薬は DA 仮説に基いたものが主流であるが、中枢興奮薬乱用の非常に高い治療抵抗性はシグマ 1 受容体に起因する可能性が示唆される。