

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：32666

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791237

研究課題名(和文) アルコール依存症治療薬の可能性としてのNK1受容体拮抗薬が報酬機能に及ぼす効果

研究課題名(英文) Effects of NK1 receptor antagonist on reward function as a candidate drug to treat alcohol dependence

研究代表者

池田 裕美子 (IKEDA, Yumiko)

日本医科大学・医学部・助教

研究者番号：10386154

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：健常者を対象にプラセボおよびNK1受容体拮抗薬服用後に機能的核磁気共鳴画像検査を行い、報酬課題遂行時の側坐核の活動を調べた。プラセボ服用と比較すると、NK1受容体拮抗薬服用により有意に報酬予測時における側坐核の活動が減少した。次に、アルコール依存症の高リスク群である多量飲酒者における報酬課題遂行時の側坐核の活動を調べた。多量飲酒者では、報酬予測時における側坐核の活動とアルコール摂取量の間に正の相関がみられた。今後は、飲酒量と関連する報酬予測時の側坐核での活動に着目し、多量飲酒者に対するNK1受容体拮抗薬の効果을明らかにする必要がある。

研究成果の概要(英文)：Functional nuclear magnetic resonance image experiments were performed after placebo and NK1 receptor antagonist treatments in healthy adults and then the BOLD activation in nucleus accumbens during a reward task was examined. The activation in nucleus accumbens during the reward anticipation was significantly decreased in NK1 receptor antagonist treatment compared to placebo treatment. Next, we examined the BOLD activation in nucleus accumbens during the reward task in heavy drinkers with a high risk of alcohol dependence. In the heavy drinkers, there was a positive correlation between the BOLD signal change in nucleus accumbens during the reward anticipation and their alcohol consumption. Therefore, focusing on the activation in nucleus accumbens during the reward anticipation associated with alcohol consumption may be beneficial to elucidate the preventive effects of NK1 receptor antagonists on development of alcohol dependence in heavy drinkers.

研究分野：精神神経薬理学

キーワード：アルコール依存症 NK1受容体拮抗薬 報酬機能

1. 研究開始当初の背景

アルコール依存とは、アルコール乱用の結果として生じた慢性的な状態であり、飲酒を止めようと思っても摂取したいという渴望に抗しきれず、自己コントロールできずにアルコールを乱用してしまう脳の異常状態のことである。わが国ではアルコール依存者が80万人、アルコール依存症の高リスク群である多量飲酒者が860万人(2003年全国実態調査による推計値)であり、高齢者・女性・未成年の飲酒人口は増加している。アルコール依存は、多臓器障害などの身体的問題のみならず、孤独死・自殺・交通事故・虐待といった問題を生じさせ、深刻な社会問題となっている。アルコール依存症の治療は心理社会的治療が中心であり、抗酒薬およびアルコール依存に伴う精神症状の対処療法として薬物治療が行われている。しかし、この疾患からの回復には長期間の治療を必要とすること、再発率が高いことからより根本的な治療法の確立が求められている。

アルコールの乱用が依存につながる詳細なメカニズムについてはまだ明らかになっていない。先行研究では、アルコールは中枢神経系の神経伝達物質であるドパミンの神経終末に作用し、シナプス間隙におけるドパミン量を増加させることにより精神症状を出現させることが知られている(Urban et al, Biol Psychiatry, 2010)。中脳腹側被蓋野から側坐核および前頭前皮質に投射する中脳辺縁系ドパミン作動性神経系は、ある刺激により生じる快感を得るための行動を誘発させる報酬効果に関する報酬回路を構成している。アルコールの乱用により、報酬回路の異常興奮が持続し、報酬回路に病的な可塑的变化が生じて依存につながると考えられている。機能的核磁気共鳴画像(fMRI)研究では、報酬刺激提示時における側坐核の脳活動が、少量飲酒者に比べて多量飲酒者で亢進していることが報告されている(Kareken et al, Alcohol Clin Exp Res, 2004)。

近年、サブスタンスPの受容体であるNK₁受容体に対する拮抗薬が、アルコール依存症患者の飲酒渴望を抑制することが報告されており、アルコール依存症の新しい治療薬として期待されている(George et al., Science, 2008)。サブスタンスPは、神経ペプチドであるタキキニンの一つであり、神経伝達物質として作用することが知られている(Chahl, Curr Drug Targets, 2006)。腹側被蓋野のドパミン神経細胞体はサブスタンスP神経終末とシナプスを形成しており、腹側被蓋野あるいは側坐核へのサブスタンスP投与によって、側坐核でのドパミン代謝物上昇や自発運動量増加が生じることが報告されている(Kalivas and Miller, Neurosci Lett, 1984;

Elliott and Iversen, Brain Res, 1986; Elliott et al, Neuropeptides, 1991)。よって、NK₁受容体拮抗薬は、アルコールによって生じた異常なドパミン神経系を修飾して治療効果を発揮することが考えられる。われわれはpilot studyとして、健常者を対象にfMRIを用いて、報酬機能に対するNK₁受容体拮抗薬の効果について調べた。プラセボに比べてNK₁受容体拮抗薬服用群では、報酬予測時における腹側線条体の脳活動が低下していた。これは前述した多量飲酒者でみられる脳活動の亢進を抑制することが予想され、NK₁受容体拮抗薬が報酬機能に作用するアルコール依存症治療薬としての可能性が示唆される。

2. 研究の目的

本研究では、脳内ドパミン系で調節される報酬機能がアルコール依存症患者で障害されていることに着目し、fMRIおよび陽電子断層撮像(PET)検査によって、健常者およびアルコール依存症患者を対象にNK₁受容体拮抗薬の報酬機能に対する効果およびドパミンの動態変化を調べる。本研究によって、サブスタンスPとドパミンとの相互作用がアルコール依存症の高次脳機能障害に関与することを明らかにすることで、アルコール依存症の病態解明および治療法開発につながる新たな知見をもたらすと考えられる。

3. 研究の方法

(1) 健常者を対象にプラセボおよびNK₁受容体拮抗薬服用後fMRI検査を行い、報酬課題遂行時の側坐核の活動を調べた。

本研究の目的と方法を説明し、書面にて同意を得た健常者を対象とした。本研究は、無作為化単盲検プラセボ対照クロスオーバー試験を用いた。被験者はfMRI検査に2回参加した。1回目はプラセボあるいはNK₁受容体拮抗薬を服用し、2回目は1回目と異なる薬物を服用した。NK₁受容体拮抗薬は、アプレピタント(商品名イメンド、小野薬品工業会社)125mgを単回服用させた。薬物血中濃度が最大となる4時間後にfMRI検査を行った。薬物服用前と検査後に、気分を評価するためのVisual analogue scale (VAS)を行った。

fMRI検査では、ドパミン神経系の活動を反映する報酬課題を行っている間の脳活動について調べた。報酬課題は、monetary incentive delay (Knutson et al, J Neurosci, 2001)課題を用いた。この課題は、報酬予測時における側坐核の活動増加を特徴とする。ボタン押しの反応時間および的中率によって課題の成績を評価した。fMRI検査後に、課題で呈示されたcueに対する努力度について

て VAS を用いて評価した。プラセボおよびアプレピタント服用による報酬予測時の脳活動を画像化した。プラセボ服用時の脳活動が、過去の報告と一致することを確認した。(2) 健常者と比較してアルコール依存症患者で有意に脳活動が異なる領域を検出する予定であったが、患者のリクルートが困難であったため、患者の代わりにアルコール依存症の高リスク群である多量飲酒者を対象とし、対照を少量飲酒者に変更して検査を行った。

被験者は(1)と同様の fMRI 検査を未服薬で受けた。少量飲酒者および多量飲酒者における報酬予測時の脳活動を画像化し、両群間で比較した。多量飲酒者については、報酬予測時における側坐核の活動とアルコール摂取量との相関を調べた。

4. 研究成果

(1) 健常者を対象にプラセボおよびアプレピタントの服用前後で気分を評価するための VAS を行った。アプレピタントの気分に対する効果はみられなかった。ボタン押しの反応時間および的中率について、プラセボとアプレピタントの間で有意な差はみられなかったことから、報酬課題の成績に対してアプレピタントは影響を及ぼさないことがわかった。課題で呈示された cue に対する努力度についても、アプレピタントによる変化は見られなかった。

fMRI 検査の結果については、プラセボ服用で、報酬予測時に側坐核の活動増加が見られ、対照データとして用いるのに妥当な結果を得た。アプレピタント服用では、報酬予測時における側坐核の活動増加が見られなかった(図1)。プラセボ服用と比較すると、アプレピタント服用により有意に側坐核の活動が減少した(図2)。これらの結果より、過去の研究で報告されている多量飲酒者の報酬刺激に対する側坐核の活動亢進に対して、アプレピタントが抑制することが予想され、アプレピタントが報酬機能に作用するアルコール依存症治療薬としての可能性が示唆された。

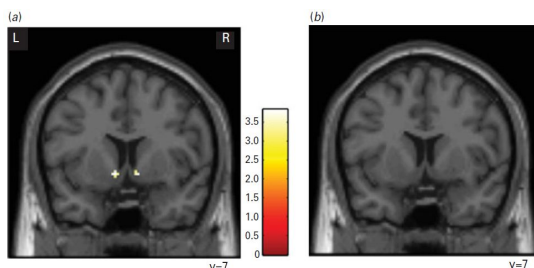


図1 報酬予測時における側坐核の活動
左：プラセボ、右：アプレピタント

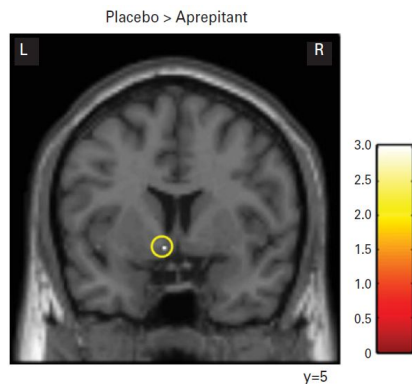


図2 報酬予測時における側坐核の活動について、プラセボとアプレピタントの比較

(2) 未服薬における少量飲酒者および多量飲酒者の課題成績について、ボタン押しの反応時間および的中率は両群の間に有意差がみられなかった。

fMRI 検査の結果については、報酬予測時における側坐核の活動は両群の間で有意差がみられなかった。多量飲酒者において、報酬予測時における側坐核の活動とアルコール摂取量との間に正の相関がみられた。過去の研究では、側坐核における報酬予測時の活動とドパミン放出量が相関していることが報告されているため、本研究の結果から、より多くアルコールを摂取する多量飲酒者の側坐核では、報酬予測時にドパミン放出量が増加している可能性が示唆された。

今後は、飲酒量と関連する報酬予測時の側坐核の活動に着目し、多量飲酒者に対するアプレピタントの効果を明らかにする必要がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Saji K, Ikeda Y, Kim W, Shingai Y, Tateno A, Takahashi H, Okubo Y, Fukayama H, Suzuki H. Acute NK₁ receptor antagonist administration affects reward incentive anticipation processing in healthy volunteers.

Int J Neuropsychopharmacol. 2013, 16, 1461-1471.

DOI:10.1017/S1461145712001678. 査読有

〔学会発表〕(計 3 件)

池田裕美子、鈴木秀典、多量飲酒者の報酬および抑制機能に関する fMRI 研究、日本薬理学会、2015 年 3 月 20 日、名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)

佐治可奈子、池田裕美子、高橋英彦、深山治久、鈴木秀典、NK₁ 受容体拮抗薬の単回投与が健常成人の報酬期待処理に及ぼす影響

の検討-fMRI 研究、日本薬理学会関東部会、
2013年7月14日、早稲田大学国際会議場(東京都新宿区)

池田裕美子、佐治可奈子、新貝慈利、館野
周、高橋英彦、大久保善朗、深山治久、鈴木
秀典、健常者における報酬処理に対する NK₁
受容体拮抗薬の効果：薬理的 fMRI 研究、
日本神経科学会、2012年9月18日、名古屋
国際会議場(愛知県名古屋市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

池田 裕美子 (IKEDA, Yumiko)

日本医科大学・医学部・助教

研究者番号：10386154