

平成 28 年 5 月 18 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460094

研究課題名(和文)ニコチンの意思決定に与える影響と創薬標的としてのニコチン受容体

研究課題名(英文)Effect of nicotine on reward-based decision-making in healthy and methamphetamine-treated rat

研究代表者

溝口 博之 (Mizoguchi, Hiroyuki)

名古屋大学・環境医学研究所・助教

研究者番号：70402568

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：喫煙(ニコチン)は、依存症という副作用を持つ反面、精神症状を鎮静化する作用を併せ持つことから、創薬標的としてのニコチン受容体の有用性が指摘されている。本研究では、ニコチンの意思決定への影響、覚せい剤誘発意思決定障害に対するニコチンの治療効果、意思決定に関与する神経回路網におけるニコチン受容体の役割について検討した。その結果、ギャンブル試験では、ニコチン投与は意思決定に大きな影響をあたえないこと、ニコチン投与は覚せい剤誘発意思決定障害を緩解させることを証明した。その作用機序は不明であるが、少なくとも精神疾患で見られる意思決定障害の創薬ターゲットとして、ニコチン受容体が有用である可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：In this study, we examined the effects of nicotine on reward-based decision-making in healthy and methamphetamine (METH)-treated rat. We analyzed the performance of rats in a gambling test for rodents. Nicotine treatment (0.3 mg/kg) ameliorated the abnormal arm-choice behavior of METH-treated rats in the gambling test. However, chronic nicotine treatment (0.3 or 0.6 mg/kg) did not show changes in arm-choice behavior in healthy rats. Our findings suggest that nicotine may have some therapeutic effects against impairment of decision-making in METH addicts.

研究分野：薬理系薬学

キーワード：意思決定 ニコチン 覚せい剤 ニコチン受容体

### 1. 研究開始当初の背景

覚せい剤やコカイン依存症患者の意思決定プロセスは健常者と異なることが示唆されており、ハイリスク(刑罰)を恐れずハイリターン(薬物)を好むといったリスク嗜好性が高いことや、安定した小さい利益よりも近い将来の大きな利益を選択する(近視眼的意思決定)などの特徴がある。薬物依存患者における意思決定の障害は生体恒常性の制御機構の変化(Science, 2007)、近い将来の快感に関連する扁桃体を含む衝動的神経回路と遠い将来に関係する思慮的な前頭葉皮質回路のアンバランス(Nat Neurosci., 2005)に基づくと提唱されている。しかし、薬物依存者の意思決定の障害が薬物乱用の原因であるか、あるいは薬物依存の結果として意思決定に障害が生じたのかは不明である。

タバコは我々の生活に根付いた代表的な嗜好品である。タバコの主成分であるニコチンは、喫煙により脳あるいは末梢に到達することで、生理・薬理作用を示し、依存症、癌、動脈硬化症などの健康問題を引き起こすリスク要因である(Psychopharmacology (Berl), 2010; Neurosci Biobehav Rev., 2005)。現在、日本人の成人喫煙率は19.5%(男性:32.2%, 女性:8.4%)で、喫煙に関連する社会的損失は年間4.8兆円に達することから(平成22年度厚生労働省国民健康栄養調査;2002年医療経済研究機構報告書)ニコチン依存の解明は社会的にも医学的にも対処すべき生活習慣課題である。加えて、喫煙者は非喫煙者と比べ選択的評価異常を示し、タバコによる報酬予測誤差異常が依存に繋がる可能性が報告されている(Nat. Neurosci., 2008)。その一方で、認知症や統合失調症などの精神症状を患う患者に対して、喫煙、ニコチンは緩和効果を示すという疫学的臨床研究から、治療標的としてのニコチン受容体の有用性も指摘されている(Am J

Addict., 2005; Am J Psychiatry., 1993; Schizophr Bull., 1997)。従って、健常時におけるニコチンの生理的機能に加え、病態時におけるニコチン受容体の機能を明らかにすることは、新規治療薬の開発に多大な貢献をもたらすものと考えられる。

### 2. 研究の目的

本研究では、嗜好品(ニコチン)の意思決定への影響、覚せい剤誘発意思決定障害に対するニコチンの治療効果、意思決定に関与する神経回路網におけるニコチン受容体の役割について検討した。

### 3. 研究の方法

実験には摂食制限した8週齢の雄性Wistarラットを使用した。意思決定は、8方向放射状迷路を用いたギャンブル試験により評価した。8つのアームのうち1つをローリスク・ローリターン(L-L)アーム、1つをH-Hアーム、2つをemptyアーム(餌なし)、2つをスタートアームとして使用し、残り2つは使用しなかった。アーム位置は常に固定し、スタートアームのいずれかにラットを置き、L-LもしくはH-Hアーム先端の餌ペレットを摂取するまでを1試行とし、1日16試行を連続して行った。L-Lアームには、餌ペレットを1つ(小報酬)置いたが、16試行中2回の一定の割合でランダムにキニン入りペレット1つ(罰)を置いた。一方、H-Hアームには、キニン入りペレットを1つ置いたが、16試行中2回の割合でランダムに複数の餌ペレット(大報酬)を置いた。この時、16試行通してL-LとH-H両アーム間の総報酬量は同じにした。1日16試行を14日間行い、16試行中のL-LとH-Hのアーム選択回数(選択率)とemptyアームへの侵入回数を測定した。

Methamphetamine (METH, 4 mg/kg) を1日1回30日間投与したMETH依存ラットにニコチン(0.3 mg/kg, s.c.) を投与し、意思決定

障害に対するニコチンの効果について検討した。また、ニコチンの単独効果を検討するため、ニコチン(0.3, 0.6 mg/kg, s.c.)を、1日1回 30日間投与し、さらに、ギャンブル試験の30分前にもニコチンを毎回投与してから、ギャンブル試験を行った。コントロール群には saline を投与した。

#### 4. 研究成果

METH 依存ラットは、リスク志向なアーム選択行動を示した。この異常な選択行動は、win-stay 行動と lose-shift 行動の増加として示される正および負の報酬予測誤差に対する神経応答の変化に起因すると考えられる。そこで、覚せい剤依存ラットにニコチンを前投与したところ、リスク志向なアーム選択行動は抑制された (Fig. 1)。Win-stay 行

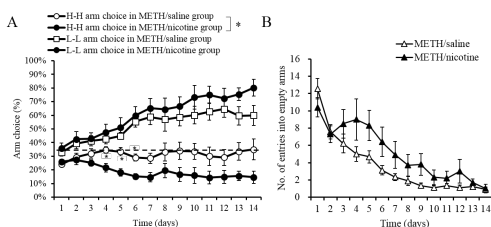


Fig. 1. Effect of nicotine treatment on altered decision-making in METH-treated rats. A, Arm choice (%). B, No. of entries into empty arms. Values are mean  $\pm$  SE (n=9-10). \*p<0.05.

動、Lose-shift 行動について検討したところ、ニコチン投与は覚せい剤依存ラットの lose-shift 行動の増加を有意に抑制した (Fig. 2)。さらに、ニコチン 0.3 あるいは

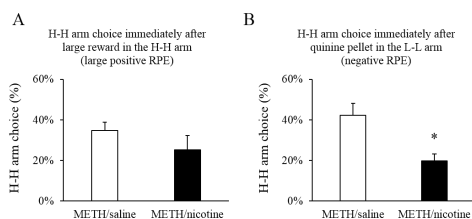


Fig.2 Win-stay and lose-shift behavior. Values are mean  $\pm$  SE (n=9-10). \*p<0.05.

0.6 mg/kg を単独で健常ラットに投与し、ニコチンの意思決定への影響を見ることにした。ギャンブル試験 30 分前にニコチンを毎回投与してから、ギャンブル試験を行ったところ、意思決定に大きな変化は見られなかった。そこで、ニコチンを 30 回前投与したニコチン慢性投与ラットを作製し、ギャンブル

試験 30 分前にもニコチンを投与してからギャンブル試験を行ったが、コントロール群と比較して、大きな変化はなかった (Fig. 3 and 4)。このことから、我々の行動タスクでは、

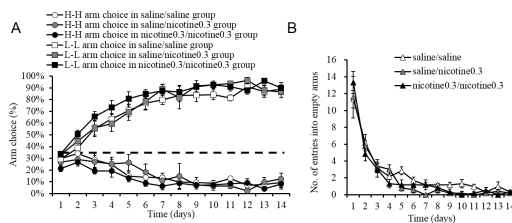


Fig. 3. Effect of nicotine treatment on arm-choice behavior in control rats. Rats were given nicotine at a dose of 0.3 mg/kg. Values are mean  $\pm$  SE (n=5-6).

ニコチン単独では意思決定に大きな影響を与えないことが分かった。この結果については、本タスクは参照記憶的な要素が大きいため、ヒトを対象とした先行結果と異なる結果になったと考えている。

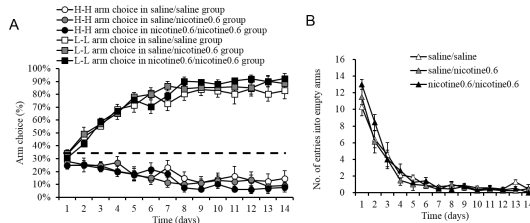


Fig. 4. Effect of nicotine treatment on arm-choice behavior in control rats. A, Arm choice (%). B, No. of entries into empty arms. Rats were given nicotine at a dose of 0.6 mg/kg. Values are mean  $\pm$  SE (n=7-9).

一方、ニコチン投与が覚せい剤依存ラットの意思決定障害を緩解させた機序を解明するため、c-Fos マッピング法を用いて脳内の活性化部位について検討した。その結果、ニコチンを投与した健常ラットの側坐核および線条体において、c-Fos 発現の増加が認められた。しかし、覚せい剤依存ラットの島皮質、側坐核、線条体において、有意な c-Fos 発現の増加が認められず、ニコチンの緩解作用を評価することができなかった。この原因として、組織サンプルに用いた覚せい剤依存ラットの意思決定障害の度合いが小さかったことが挙げられる。

以上、ギャンブル試験では、ニコチン投与は意思決定に大きな影響をあたえないこと、ニコチン投与は覚せい剤誘発意思決定障害を緩解させることを証明した。その作用機序は不明であるが、少なくとも意思決定障害におけるニコチンおよびニコチン受容体の意

義は証明でき、精神疾患で見られる意思決定障害の創薬ターゲットとして、ニコチン受容体が有用である可能性を示した。

#### 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 2 件)

1. Mizoguchi H, Katahira K, Inutsuka A, Fukumoto K, Wang T, Nagai T, Sato J, Sawada M, Ohira H, Yamanaka A, Yamada K: The insular GABAergic system controls decision-making in healthy and drug-dependent rats. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 2015; 112:E3930-3939.(査読あり)

[学会発表](計 15 件)

1. Mizoguchi H, Yamanaka A, Yamada K. Usefulness of DREADD technology combined with adeno-associated virus vector in behavioral pharmacology.第 89 回日本薬理学会年会、2016 年 3 月(横浜)
2. Mizoguchi H, Yamada K. Nicotine receptor as a potential target for treatment of pathological decision-making in addiction.、WPAIC 2015, 4<sup>th</sup> Asian Congress of Schizophrenia Research, 4<sup>th</sup> Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology, 2015 年 11 月 (Taipei)
3. 溝口博之、山田清文、基礎研究から探る薬物依存者の意思決定：リスク回避より目先の利益を優先する近視眼的意思決

定、平成 27 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会、2015 年 10 月(神戸)

4. Mizoguchi H, Yamada K. The insular GABAergic system controls decision-making in healthy and drug-dependent animals.、IBNS 24th Annual Meeting.、2015 年 6 月(Victoria)
5. 溝口博之、山田清文、島皮質は薬物依存症モデルラットの意思決定に関与する、第 88 回日本薬理学会年会、2015 年 3 月 (名古屋)
6. 溝口博之、片平健太郎、犬束 歩、大平英樹、山中章弘、山田清文、薬物依存症の意思決定異常と島皮質、第 36 回日本生物学的精神医学会、第 57 回日本神経化学学会大会合同年会、2014 年 9 月(奈良)
7. 溝口博之、日本心理学会第 78 回大会、シンポジウム、意思決定異常と島皮質意思決定研究からみた薬物依存症、2014 年 9 月(京都)
8. 溝口博之、福本和哉、山田清文、覚せい剤依存モデル動物の近視眼的意思決定と島皮質障害 .平成 25 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会、2013 年 10 月(岡山)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]  
出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

[その他]

ホームページ URL:

<http://www.riem.nagoya-u.ac.jp/4/fesc/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

溝口 博之 (MIZOGUCHI Hiroyuki)  
名古屋大学 環境医学研究所 助教  
研究者番号: 70402568

### (2) 研究分担者

該当なし

### (3) 連携研究者

山田 清文 (YAMADA Kiyofumi)  
名古屋大学 医学部附属病院 教授  
研究者番号: 30303639

山中 章弘 (YAMANAKA Akihiro)  
名古屋大学 環境医学研究所 教授  
研究者番号: 30303639