

平成 31 年 4 月 24 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K08891

研究課題名(和文) 覚せい剤に対する感受性とドパミン受容体遺伝子の多型あるいは変異との関連性

研究課題名(英文) Association between sensitivity to stimulant and polymorphism or mutation of dopamine receptor gene.

研究代表者

内海 美紀 (Utsumi, Minori)

兵庫医科大学・医学部・講師

研究者番号：50351797

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：乱用薬物の強化作用にとって重要な神経回路である腹側被蓋野-側坐核および黒質-線条体系ドパミン(DA)神経系において、慢性的に覚せい剤(MAP)を投与されたラットでは、細胞間隙内のDA量を調整するドパミントランスポーター(DAT)のmRNA発現率に有意差が確認され、度重なるDAの過剰活動がDATのダウンレギュレーションを誘引していることが推察された。最終的な機能発現を議論するため、mRNAのみならずDATのタンパク質発現率についても測定したところ、慢性投与だけでなく単回投与においても低下が見られた。これはただ一度の薬物使用によっても脳神経に不可逆的な変化が起こる可能性を示している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MAPによって引き起こされる神経細胞の変化と、乱用薬物によって発現する精神病発現のメカニズムについて、DA受容体およびDATのmRNAおよびタンパク質発現率から分子レベルでの変化について検討した。その結果、慢性投与のみならず単回投与においてもDATのタンパク質発現率が低下したことは、依存形成の初期変化には極めて重要であり、乱用者がMAPを止めることが出来ない状況は個人の意志の弱さが要因なのではなく、唯一度の薬物使用によっても脳神経に不可逆的な変化が起こっているためである可能性が推察された。これは依存形成の一端を解明しただけでなく、治療や予後ケアの観点においても有意義な結果であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The ventral tegmental area-the nucleus accumbens nucleus and the nigrostriatal system dopamine (Dopamine: DA) nervous system are important neural circuits for the reinforcement effect of drugs of abuse. In chronically stimulant (Methamphetamine: MAP) treated rats, a significant difference was observed in the mRNA expression level of the dopamine transporter (Dopamine Transporter: DAT) that regulates the amount of DA in the intercellular space in brain. These results indicate that MAT-induced repeated DA overactivity was downregulated DAT function. In order to discuss the final functional expression, not only the mRNA expression rate but also the DAT protein expression rate was measured, and a decrease was observed in not only chronic administration but also single administration. This result shows that even single drug use may cause irreversible changes in the cranial nerves.

研究分野：法中毒

キーワード：メタンフェタミン ドパミン ドパミントランスポーター mRNA 依存形成 覚せい剤精神病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

これまで我々は、覚せい剤に代表される乱用薬物やアルコールなど、長期の連用によって依存を形成し、最終的には異常精神症状を発現する薬物が脳内に及ぼす影響について、そのメカニズムの解明のみならず治療や予後ケア、犯罪対策や啓蒙・予防の観点からも検討を続けてきた。

近年大きな社会問題となっている乱用薬物のうち、覚せい剤 (Methamphetamine: 以下MAP) については「第3次覚せい剤乱用期」といわれ、インターネットや携帯電話の普及、錠剤型MAPの流通などにより低年齢化を特徴としており、その深刻な情勢は依然として継続している。MAPによって引き起こされる中枢神経作用は特に中脳辺縁系(腹側被蓋野 - 側坐核)および黒質 - 線条体系ドパミン (Dopamine: 以下DA) 神経系の伝達増強が重要であるといわれ、当部位への反復刺激が乱用・耽溺・依存に大きく影響することから「脳内報酬系」と言われている。MAP乱用者にみられる「覚せい剤精神病」と呼ばれる精神症状発現に関してもこのDA神経系が深く関与していることが注目されている。しかしながらDA神経系の反復異常興奮からどのような機序で精神病にまで至るかについては未だ十分には解明されていない。そこで、MAPを連用することによって誘発される覚せい剤精神病と精神病に至るまでの依存形成について、動物実験から脳内分子レベルでの解明を目指す。

2. 研究の目的

これまで「覚せい剤精神病」は、長期間に渡ってMAPを連用することによって形成される依存の先に必ず発症するものであると考えられていたが、近年の研究によりさまざまな個人的要因が大きく関与していることが示唆されている。依存形成が成立するには、家庭環境(教育・養育・経済等)や社会環境(就労・仲間等)などの「環境要因」の他に、遺伝素因(分解酵素の活性・遺伝子変異等)や薬物感受性(依存形成の難易・退薬症候等)などの「個体要因」が大きな影響を与えていることが考えられる。すなわち、薬物による神経系への直接的な影響のみならず、これらDA受容体やDA量を調整するドパミントランスポーター (Dopamine Transporter: 以下DAT) の遺伝子レベルでの生来的な変異である。先天的に数量が少ないのか、機能的に異なっているのかは未だ明らかになっていない。一方で、薬物の刺激に対して獲得する後天的な遺伝子の形質変異、すなわち刺激を受けたことによっておこるDA受容体およびDATの増減の相違(つまり感受性の相違)の可能性も否定できない。

本研究は依存形成から精神病発症に至るメカニズムについて、先天的な遺伝的变化が大きく関連しているのか、あるいは単純に薬物を繰り返し摂取することによって獲得する遺伝子変異あるいは脳内DA受容体やDATの物理的機能変化であるのかを、分子レベルのアプローチから明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

これまでの我々の研究結果により、MAPに対する遺伝的感受性差は側坐核ではなく線条体のDA (特にD1) 神経系に存在する可能性が高い、またMAP投与後に、細胞間隙内のDA量を調節するDATのmRNAおよびタンパク質発現率が減少する傾向が確認されていることから、MAPによるDA神経系の度重なる過剰活動によってDAの再取り込み機構であるDATがdown-regulationを起こし、その結果DAT密度の減少あるいはその機能低下を招くことが原因の一つではないかと考えられる。また近年では、遺伝的な多型もしくは変異によって起こる薬物感受性の相違だけでなく、「様々な刺激に対する後天的な遺伝子の形質変異(エピジェネティクス)」が注目されており、薬物依存の形成に関しても、薬物が神経細胞の可塑的な変化を誘引するトリガーとなっている可能性があると考えている。

これらのことから、線条体D1およびDATを中心にその遺伝子発現率等、分子レベルでの検討を行うとともに、遺伝子の後天的な形質変異についても検討を加え、MAPを中心とした依存性薬物の常用によって誘発される精神病の発現メカニズムと脳内神経細胞に与える影響について明らかにしたいと考えている。

4．研究成果

これまでに慢性的にMAP投与されたラットの線条体・側坐核においてDATのmRNA発現率に有意差が確認され、度重なるDAの過剰活動がDATのdown-regulationを起こしていることが推察された。最終的な機能発現を議論するためにmRNAのみならずタンパク質発現率の測定を行ったところ、慢性投与だけではなく、単回投与においてもDATタンパク質の発現率に低下が見られた。これは依存形成の初期変化には極めて重要であり、乱用者が覚せい剤を止めることが出来ない状況は個人の意志の弱さが要因なのではなく、わずか一度の薬物使用によって脳神経に不可逆的な変化が起こっている可能性がある。これらを確認するため、より正確で再現性が高いと考えられるLCMS/MSを用いたタンパク質量法を模索しているが、現段階では目的タンパク質をLCMS/MSにアプライできるレベルまで精製するための抽出方法が、煩雑かつ長時間を要し、再現性が十分に得られていないため検討を継続している状況である。

5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6．研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：なし

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：なし

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。