

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：82611

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16634

研究課題名（和文）覚醒剤依存症に対する新たな薬物療法開発のための受容体研究

研究課題名（英文）A pilot study aiming development of pharmacological treatment for methamphetamine use disorder: A PET study

研究代表者

沖田 恭治 (Okita, Kyoji)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・病院 第一精神診療部・医長

研究者番号：50456547

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：覚醒剤依存症患者を対象としたアデノシン2A受容体(A2AR)の選択的アンタゴニストのイストラデフィリンによる短期間の薬物的介入が、線条体におけるドパミンD2受容体(D2R)の密度を変化させるかどうかを、陽電子断層撮像法(PET)による受容体イメージング手法を用いて評価した。7名の覚醒剤依存症の被験者が研究参加を完了しており、D2R密度を反映する受容体結合能を対応のあるt検定で介入前後比較をしたところ、線条体（尾状核+被殻+側坐核）におけるドパミンD2受容体結合能の平均は介入前が 2.35 ± 0.40 、介入後が 2.52 ± 0.33 で、 $t=-3.207$ 、 $p=0.018$ と有意差を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

D2Rはヒトにおいてもその行動フェノタイプと関連することが示されてきた。薬物依存症だけでなくADHDやパーキンソン症候群などの幅広い精神・神経疾患においてもD2Rを介したドパミン神経伝達機能低下は示されており、その機能低下を改善させる介入手法の開発は重要であるが、薬剤介入によるD2R密度の上昇を示唆する人を対象とした研究は過去に類を見ない。本研究では被験者数は少ないながらもA2AR遮断薬によって統計学的有意に受容体結合能の上昇を認めており、世界でも初めて薬剤介入によるD2Rを介した神経伝達機能の向上を示唆する研究と言える。

研究成果の概要（英文）：This study utilized positron emission tomography (PET) in order to estimate an effect of 2-week administration of adenosine 2a receptor antagonist on dopamine D2 receptor availability in individuals with methamphetamine use disorder. Seven participants with methamphetamine use disorder have completed the study procedures, including 2 PET scans which were performed at pre and post pharmacological intervention. The paired t-test shows statistically significant increase of dopamine D2 receptor binding potential in striatum (caudate, putamen, nucleus accumbens are combined) ($t=-3.207$, $p=0.018$).

研究分野：精神医学

キーワード：dopamine methamphetamine addiction striatum PET

1. 研究開始当初の背景

物質使用障害が社会に与える影響は大きく、とりわけ覚醒剤の使用は後天性免疫不全症候群 (AIDS) の感染拡大の促進因子であり、致死性不整脈の原因となるなど、公衆衛生上、負の影響はきわめて大きい。

覚醒剤は未だ本邦においてもっとも misuse される違法薬物であり、覚醒剤使用障害の治療の発展は急務だが、現在の標準治療は心理社会的な側面に焦点をあてたものが主体である。そうしたアプローチが有効であることは確かだが、基礎的研究において物質使用障害 (薬物依存症) のモデル動物は、他の精神疾患よりも容易に作成できることから、この疾患が生物学的な精神疾患であることもまた自明であり、したがってそこに焦点をあてた治療開発も重要だと考える。

パーキンソン病、注意欠陥・多動性障害あるいは薬物依存症など幅広い精神・神経疾患において、脳内のドパミン神経伝達の障害を示唆する所見が多くの研究で示されている。なかでも D2R 機能の異常は、ヒトを対象とした PET 研究でも繰り返し認められてきた。イストラデフィリン (商品名: ノウリアスト®) はカフェインのアナログで、パーキンソン病治療薬として日本で開発され 2013 年に上市された、選択的 A2AR アンタゴニストである。運動症状の改善やドパミン作動薬の長期使用に伴うウェアリングオフ時間の短縮など臨床症状の改善効果に加え、十分な忍容性を示すことが報告されている。イストラデフィリンの開発当時、大脳基底核の間接路に発現する A2AR を遮断し淡蒼球外節の GABA 分泌を抑制することで、運動症状を改善すると想定されていたが、他の機序を示唆するエビデンスも多い。

A2AR と D2R は、いずれも G タンパク質共役型受容体であり、線条体の中型有棘細胞のうち間接路を構成する GABA ニューロンに選択的に発現している。また、この二つの受容体はヘテロマーを構成し、アロステリック効果と呼ばれる相互的な機能調節が働いている。この機能調節の機序には詳細不明な部分もあるが、D2R の細胞膜から細胞内への内在化に A2AR が関与しているとされ、ラットの培養細胞を用いた実験では、選択的 A2AR アンタゴニストによって D2R アゴニストが引き起こす D2R の内在化を抑制した。さらに、健常者を対象とした PET 研究では、全てのサブタイプのアデノシン受容体にアンタゴニスト作用をもつカフェインによって線条体 D2R 結合能が増加することが示され、A2AR による D2R 内在化の抑制に伴う受容体密度の増加を反映していると考察されている。

D2R の機能低下は多くの精神・神経疾患に共通する特徴であり、中でも薬物依存症では線条体 D2R 結合能が低い事が繰り返し示されてきた。さらに、低い D2R 結合能が、衝動性の指標である Barrette Impulsivity Scale-11 (BIS-11) のスコアや運動性反応制御の指標であるストップシグナル課題 (SST) で得られるストップシグナル反応時間 (SSRT)、画像提示タスクで測定した薬物希求傾向など、薬物依存症に特徴的な行動表現型と関連することもわかっている。D2R への過度な刺激は D2R の内在化、ひいてはダウンレギュレーションを起こすとされ、薬物依存症における低い線条体 D2R 結合能にはこうしたメカニズムの関与が示唆されており 10、D2R 結合能を正常化させることが薬物依存症の改善に寄与する可能性が考えられるが、現在のところヒトを対象として薬物療法による D2R アップレギュレーションを検討したものは存在しない。

ドパミンを介した神経伝達の機能低下は、覚醒剤使用障害で認められており、ドパミン D2 受容体結合能 (BPND: 受容体密度を反映する指標) が健常者と比較して低いことが繰り返し示されている。また、線条体 D2R 結合能が低いほど、覚醒剤使用障害で特徴的な衝動性や薬物希求行動が高いことも明らかとなっており、それらに鑑みれば、D2 受容体密度を高めることが覚醒剤使用障害に対して治療効果をもつ可能性が考えられる。A2AR と D2R は線条体の中型有棘細胞において複合体 (ヘテロマー) を構成し、相互的に機能調節することがわかっている。A2AR を遮断することで D2R がアップレギュレートされる可能性が示唆されているが、ヒト生体脳でその相互的な機能調節についての検討はほぼなされていない。本研究は D2R の機能不全を特徴とする精神・神経疾患の治療に、A2AR を介した新たな治療戦略を生み出す端緒となり得ると考える。

2. 研究の目的

本研究の主目的は、動物を対象とした基礎的研究ですでに確認されている、選択的アデノシン 2A 受容体遮断薬、イストラデフィリンによる線条体 D2 受容体密度増加作用が、覚醒剤依存症患者の生体脳でも再現されるかを評価することである。

3. 研究の方法

当院薬物依存症外来を受診しており、最近一年以内に使用歴があるアクティブな覚醒剤依存症

患者（20～65歳）を対象として、イストラデフィリン40mg/日による2週間の薬物介入を行い、介入前後で¹¹C-racloprideをつかった陽電子断層撮像法（positron emission tomography: PET）をおこない、D2受容体結合能を評価する。介入デザインはプラセボ対照なしのシングルアームで、単純な前後比較である。喫煙によって脳内炎症が影響を受けることと放射能被曝を鑑み、副目的である¹¹C-DAA1106をつかった神経炎症の評価は、被験者が非喫煙者でかつ本人による希望があったときにのみ行う。

研究実施にあたっては、厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠し、かつ、国立精神・神経医療研究センターの臨床研究審査委員会の承認を得て実施している（承認番号：CR20-002）

4. 研究成果

7名の被験者が研究参加を完了した。

イストラデフィリンによる介入前後で線条体（尾状核+被殻+側坐核）におけるドパミンD2受容体結合能の平均は介入前が 2.35 ± 0.40 、介入後が 2.52 ± 0.33 で、paired t検定によれば $t = -3.207$, $p = 0.018$ と有意差を認め、アデノシン2A受容体遮断薬による介入によって覚醒剤使用障害の患者のドパミンD2受容体密度が上昇することが示唆された。線条体の部位ごとに評価すると、尾状核（ $t = -3.308$, $p = 0.016$ ）と被殻（ $t = -2.995$, $p = 0.024$ ）では有意差を認めたのに対し、側坐核（ $t = -1.266$, $p = 0.25$ ）においては有意差を認めなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Okita, Kyoji, Matsumoto, Toshihiko, Funada, Daisuke, Murakami, Maki, Kato, Koichi, Shigemoto, Yoko, Sato, Noriko, Matsuda, Hiroshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Potential Treat-to-Target Approach for Methamphetamine Use Disorder: A Pilot Study of Adenosine 2A Receptor Antagonist With Positron Emission Tomography	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fphar.2022.820447	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------