

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月30日現在

機関番号：32666

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2012

課題番号：22659212

研究課題名（和文） サブスタンス P 受容体を標的とした新規アルコール依存症治療薬の探索と脳機能画像評価

研究課題名（英文） Brain functional imaging study of possible effects of substance P receptor antagonist on alcohol craving

研究代表者

大久保善朗 (OKUBO YOSHIRO)

日本医科大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：20213663

研究成果の概要（和文）：

アルコール依存症はうつ病など他の精神障害との合併も多く、わが国のメンタルヘルスの最重要課題の一つである。しかしながら、その治療は心理社会的な治療が中心で、薬物療法としては嫌酒薬や対症的な抗不安薬の使用にとどまり無効な場合があり、新しい作用機序の薬物の導入を含む新たな治療法の開発が望まれていきた。サブスタンス P (SP) は、タキキニンと総称される神経ペプチドで神経伝達物質として機能する。SP とその受容体である NK1 受容体は、情動行動、ストレス反応の制御に関連し、うつ病、不安障害などの精神疾患の病態との関連が示唆されてきた。この SP-NK1 受容体系がアルコールの過剰摂取に関与する脳内のストレス系、報酬系のプロセスを調節し、アルコール依存性の有用な治療標的となる可能性が示された。NK1 受容体拮抗薬はアルコール依存性に関与する飲酒渴望 (alcohol craving) プロセスに特異拮抗作用を示す可能性がある。本研究では、報酬機能における SP-NK1 受容体系の関与を明らかにする目的で、機能的核磁気共鳴画像 (fMRI) 検査を用いて NK1 受容体拮抗薬の報酬機能に対する効果を調べた。すなわち、健康被験者を対象に、刺激呈示によって報酬予測を誘発するための脳賦活を fMRI 検査を用いて客観的に評価する方法の標準化を行った。その上で、健康被験者を対象に、NK1 拮抗薬 *aprepitant* の報酬機能への作用を調べた。その結果、健康被験者において、報酬予測に伴う脳賦活に対して *aprepitant* が抑制効果を持つことが明らかになった。この結果から、NK1 受容体拮抗薬は飲酒渴望が抑制しアルコール依存症の治療薬となる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Neurokinin-1 (NK1) receptor, the cognate receptor for substance P (SP), is highly expressed in the nucleus accumbens (NAc) and has been hypothesized to have a role in positive reward processing in the NAc in humans. Therefore, we conducted a functional MRI (fMRI) study to assess the effects of an NK1 receptor antagonist on human reward processing. Healthy adults participated in series of an fMRI study, taking either a placebo or the NK1 receptor antagonist *aprepitant*. fMRI showed significant decrease in blood oxygenation-level-dependent signals in the NAc during gain anticipation with the *aprepitant* treatment compared to the placebo treatment. These results suggest that SP/NK1 receptor system is involved in reward processing and plays a role in accentuating positive valence or alcohol craving in the reward circuit.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,200,000	0	1200,000
2011年度	800,000	240,000	1040,000
2012年度	800,000	240,000	1040,000
年度			
年度			
総計	2,800,000	480,000	3,280,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：アルコール依存症、サブスタンスP受容体、脳機能画像

1. 研究開始当初の背景

アルコール依存症はうつ病など他の精神障害との合併も多く、わが国のメンタルヘルスの最重要課題の一つである。しかしながら、その治療は心理社会的な治療が中心で、薬物療法としては嫌酒薬や対症的な抗不安薬の使用にとどまり無効な場合があり、新しい作用機序の薬物の導入を含む新たな治療法の開発が望まれていた。

サブスタンス P(SP)は、タキキニンと総称される神経ペプチドで、中枢神経系および末梢神経系において神経伝達物質として機能している。SPとその受容体であるニューロキニン1(NK1)受容体は、情動行動、ストレス反応の制御に関連し、うつ病、不安障害などの精神疾患の病態との関連が示唆されてきた。最近、この SP-NK1 受容体系がアルコールの過剰摂取に関与する脳内のストレス系、報酬系のプロセスを調節し、アルコール依存性の有用な治療標的となる可能性が示された。同報告によると、NK1 受容体拮抗薬はアルコール依存性に関与する飲酒渴望(alcohol craving)プロセスに特異的に拮抗作用を示すことから、アルコール依存症の新しい治療薬になる可能性があるという。

薬物依存患者において、条件づけられた合図刺激によって渴望が引き起こされる際に、扁桃体を含む大脳辺縁系、線条体、前頭皮質のネットワークに賦活が認められることが明らかになった。したがって、機能的核磁気共鳴画像(fMRI)検査などの脳機能測定法を用いることによって、渴望症状や報酬予測のように主観的な症状を客観的に捉え、NK1 受容体拮抗薬の評価に利用することができる。

2. 研究の目的

NK1 受容体拮抗薬はアルコール依存性に関与する飲酒渴望プロセスに特異的に拮抗作用を示し、依存症の新しい治療薬になる可能性がある。われわれは、これまで fMRI を用いて高次脳機能や精神症状を評価する研究を続けてきた。同手法を用いることによって、渴望症状など精神症状や報酬予測に伴う脳活動などを客観的に評価することができる可能性がある。そして、NK1 受容体拮抗薬による渴望症状や報酬機能の変化を定量評価することが可能になれば、新たな薬物治療の予見に繋がる可能性を持つ。そこで、本研究では、NK1 受容体拮抗薬・Aprepitant の報酬機能に対する効果を明らかにすることを研究目的とした。

3. 研究の方法

健康被験者を対象に、視覚呈示によって報酬系を誘発し、それに伴う脳賦活を機能的核磁気共鳴画像(fMRI)検査を用いて測定する方法の標準化を目指した。その上で、報酬予測に関連した脳賦活に対するNK1 受容体拮抗薬・Aprepitant の抑制効果を評価した。すなわち、報酬機能の評価のために標準化された脳賦活時の fMRI 検査を健康被験者に対して行い Aprepitant とプラシーボの脳賦活に対する効果を評価することによって、Aprepitant の報酬機能に対する作用を評価した。

本研究の臨床試験では脳機能画像を駆使して薬剤の脳内作用を客観的に捉える。したがって、少人数を対象とした試験によってNK1 受容体拮抗薬がアルコール依存症患者の

飲酒渴望症状や報酬機能をコントロールするか否かを確認できると考えた。得られた結果は aprepitant のアルコール依存症治療薬としての適応拡大を目指す大規模臨床試験を行うか否かの合理的根拠となる。

研究に際しては、研究の目的や意義・危険性について十分な説明を被験者に対して行い、被験者がこれらの情報を理解したことを確認した上で、自由意志によるインフォームド・コンセントを得た上で行った。

4. 研究成果

健康被験者を対象に、刺激呈示によって報酬予測を誘発するための脳賦活試験の標準化を行った。その上で、NK1拮抗薬 aprepitant の報酬予測に伴う脳賦活への作用を調べた。その結果、健康被験者においても報酬予測に伴う脳賦活に対して aprepitant が抑制効果を持つことを確認した。この結果から、NK1受容体拮抗薬によって報酬機能に対して抑制作用を持つことが示唆された。

Aprepitant は、NK1受容体に拮抗することで効果を発揮する制吐薬であり、海外では既に高度催吐性および中等度催吐性の抗がん剤に伴う悪心、嘔吐の予防薬として60カ国以上で認可されている。わが国の臨床試験でも制吐薬として海外で実施された試験結果とほぼ同等の効果が得られ、2009年に認可された。本研究の結果からは、NK1受容体拮抗薬が健康人において報酬機能をコントロールすることが明らかになり、aprepitant のアルコール依存症治療薬としての可能性が示唆された。

さらに、aprepitant などのNK1受容体拮抗薬が飲酒渴望に伴う脳賦活を調節するのであれば、NK1受容体拮抗薬はアルコール以外の薬物依存や物質依存の病的渴望の治療に有効な可能性がある。したがって、本研究の成果はアルコール依存症の治療にとどまらず、広く薬物依存、物質依存の治療に発展応用できる可能性がある。

なお、本研究の関連研究として、fMRI や positron emission tomography (PET) による分子イメージングなどの各種の脳機能イメージングを用いて、精神疾患の精神症状、高次脳機能、さらにはさまざまな薬物の効果を評価する研究を行った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計12件)

1) Sekine M, Maeda J, Shimada H, Nogami T, Arakawa R, Takano H, Higuchi M, Ito H, Okubo Y, Sahara T.: Central nervous system drug evaluation using positron emission

tomography. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2011;9(1):9-16. doi: 10.9758/cpn.2011.9.1.9.

2) Marutani T, Yahata N, Ikeda Y, Ito T, Yamamoto M, Matsuura M, Matsushima E, Okubo Y, Suzuki H, Matsuda T: Functional magnetic resonance imaging study on the effects of acute single administration of paroxetine on motivation-related brain activity. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011;65:191-198. doi: 10.1111/j.1440-1819.2011.02189.x.

3) Ikeda Y, Koeda M, Kim W, Tateno A, Okubo Y, Suzuki H: Caffeine's Effects on Attentional Networks in Healthy Subjects: A Pharmacological Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *J Nippon Med Sch*. 2012;79(5):318-319.

4) 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 Feb 13:1-11. [Epub ahead of print]

5) Takahashi H, Takano H, Camerer CF, Ideno T, Okubo S, Matsui H, Tamari Y, Takemura K, Arakawa R, Kodaka F, Yamada M, Eguchi Y, Murai T, Okubo Y, Kato M, Ito H, Sahara T.: Honesty mediates the relationship between serotonin and reaction to unfairness. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Mar 13;109(11):4281-4. doi: 10.1073/pnas.1118687109.

6) Koeda M, Belin P, Hama T, Masuda T, Matsuura M, Okubo Y: Cross-cultural differences in the processing of non-verbal affective vocalizations by Japanese and Canadian listeners. *Front Psychol*. 2013;4:105. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00105

7) Omori A, Tateno A, Ideno T, Takahashi H, Kawashima Y, Takemura K, Okubo Y.: Influence of contact with schizophrenia on implicit attitudes towards schizophrenia patients held by clinical residents. *BMC Psychiatry*. 2012 Nov 22;12:205. doi: 10.1186/1471-244X-12-205.

8) 大久保善朗: 【脳の機能と統合失調症-新たな診断と治療への展望-I】 分子イメージン

グによる抗精神病薬の評価. 精神科治療学, 2011;26:1449-1455

9) 大久保善朗: Skill Up 画像診断のより上手な使い方 幻覚妄想の分子イメージング統合失調症とパーキンソン病の精神病症状. *Frontiers in Parkinson Disease* 2011;4:208-211.

10) 大久保善朗: PET 所見を中心にしたパリペリドン徐放錠の薬理的考察. 精神科 2011;19:152-159.

11) 館野 周, 大久保善朗: [18F]AV-45 によるアミロイドイメージング, 日本臨牀増刊号, 認知症学 (前) —その解明と治療の最新知見一, 日本臨牀増刊号, 1008:561-564. 2011

12) 館野周: 講演紹介「PET を用いた新規抗精神病薬 blonanserin の評価」 臨牀精神薬理 2011; 14(2): 334-341

[学会発表] (計 14 件)

1) Koeda M, Nakano Y, Ikeda Y, Tateno A, Kim WC, Takahashi H, Suzuki H, Matsuura M, Okubo Y: Effect of caffeine and placebo on cerebral response to vocal emotional sounds and working memory: An fMRI study. 17th Annual Meeting of the Organization on HBM 2011. 6

2) Koeda M, Tateno A, Yahata N, Ogawa K, Shingai Y, Hama T, Matsuura M, Takahashi H, Okubo Y: Effects of placebo and lorazepam on emotional voice processing: An fMRI study. The British Neuropsychiatry Association 24th Annual General Meeting 2011. 2

3) Oomori A, Kawashima Y, Tateno A, Ideno H, Takahashi H, Takemura K, Okubo Y: Attitudes towards schizophrenia measured with the Implicit Association Test in medical students and clinical residents in Japan. 2nd Asian Congress of Schizophrenia Research 2011. 2

4) Okubo Y: Molecular imaging of antipsychotic drug action using positron emission tomography. The Annual Meeting of Schizophrenia Society in Korea (Tegu), 2011. 10.

5) Koeda M, Yukari N, Yumiko I, Amane T, Kim W, Takahashi H, Suzuki H, Okubo Y: Effect of Caffeine and Placebo on Cerebral Response to Vocal Emotional Sounds

and Working Memory: An fMRI Study. 17th Annual Meeting of the Organization on Human Brain Mapping (Centre des Congres de Quebec, Canada), 2011. 6.

6) Koeda M, Pascal B, Tomoko H, Matsuura M, Okubo Y: Cultural Effects on the Perception of Non-linguistic Affective Vocalization by Japanese and Canadian Subjects. British Neuropsychiatry Association 25th Anniversary AGM (Institute of Child Health, London), 2012. 2.

7) Karibe H, Aoyagi-Naka K, Koeda M, Tateno A, Suzuki H, Okubo Y: Cerebral activation associated with sounds of dental treatment in subjects with dental fear: An fMRI study. International Association for Disability and Oral Health 2012 2012. 10.

8) Sabri O, Gertz H, Ischihara K, Tateno A, Drzezga T, Grimmer T, Senda Y, Yamamoto Y, Reininger C, Barhtel H: A Global phase 2b efficacy and safety trial to investigate florbetaben beta-amyloid brain positron emission tomography in Alzheimer's disease. The 6th Human Amyloid Imaging 2012. 1

9) 大久保善朗, “分子イメージングからみた向精神病薬の薬効評価”, 第 32 回日本臨床薬理学会年会, 浜松, 2011. 12. 3

10) 大久保善朗: Paliperidone 徐放錠の脳内動態特性. 大分県精神科医会学術講演会 (別府), 2011. 5.

11) 大久保善朗: PET 研究からみた統合失調症の病態. 1st Psychiatry Frontier , 2011. 7.

12) 大久保善朗: うつ病の治療と画像診断. 城北臨床精神医学会 (第 17 回), 2011. 11.

13) 肥田道彦, 高橋英彦, 八幡憲明, 松浦雅人, 浅井邦彦, 大久保善朗: 統合失調症患者の音声プロンディー認知に関する機能的 MRI 研究. 日本統合失調症学会 (第 6 回) (札幌コンベンションセンター), 2011. 7

14) 池田裕美子, 肥田道彦, 金禹瓚, 八幡憲明, 高橋英彦, 館野周, 大久保善朗, 鈴木秀典: 健常者における注意ネットワークに対するカフェインの効果: 薬理的 fMRI 研究 第 34 回日本神経科学大会, 2011. 9

〔図書〕（計3件）

1) 館野 周, 大久保善朗: [分担] 脳内イメージングからみた心身医学: 疼痛障害の画像所見. 専門医のための精神科臨床リュミエール (石津 宏), 2011; pp 95-99, 中山書店.

2) 大久保善朗: [分担] 脳血流量, 関心領域など. 精神医学事典 (加藤敏 他), 2011; 弘文社.

3) 大久保善朗: [分担] PET による薬効評価からみた非定型高精神病薬の投与方法. 統合失調症治療の新たなストラテジー (石郷岡純 他), 2011; pp 159-164, 先端医学者.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大久保善朗 (OKUBO YOSHIRO)
日本医科大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 20213663

(2) 研究分担者

鈴木秀典 (SUZUKI HIDENORI)
日本医科大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 30221328