

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 22 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2011～2016

課題番号：23591682

研究課題名(和文) 多様な嗜癖行動(薬物と薬物によらない依存)の脳内機序と新規治療薬開発に関する研究

研究課題名(英文) A study on brain mechanism and new treatment strategy of substance and non-substance addiction

研究代表者

宮田 久嗣(Miyata, Hisatsugu)

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号：70239416

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)：本研究は、覚醒剤などの薬物と、ギャンブルなどの行動(薬物によらない)のアディクション(依存)が、疾病として同じものであるのかを、病態学的、神経学的、治療薬の観点から検討する。まず、アディクションの中核症状である欲求が、一次性強化効果、離脱症状の不快感、環境刺激の二次性強化効果獲得の三要素から考えた場合、の離脱症状、の環境刺激の二次性強化獲得、さらには、欲求にともなう衝動性では、病態、神経学的機序、治療薬の観点で共通点がみられた。しかし、欲求の基本要素である一次性強化効果では、薬物に比較して行動では、それ自体独立して検出しにくく、生体側の影響を受けやすい点で違いがみられた。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the present study is to investigate whether or not substance addiction and behavioral addiction are categorized into the same psychiatric disease. For that purpose, the structure of craving was hypothetically divided into three components, i.e., the primary reinforcing effects, negative affective symptoms during withdrawal, and the secondary conditioning effects of environmental stimulus. Then, the characteristics of substance addiction and behavioral addiction was compared from the perspective of the structure of craving. Both types of addiction showed the similarity in the negative affective symptoms during withdrawal, the secondary conditioning effects of environmental stimulus, and impulsivity accompanied with addiction. However, both types of addiction differed in that the primary reinforcing effects of behavioral addiction was greatly affected by a biological state of a subject, whereas those of substance addiction were not.

研究分野：精神医学

キーワード：依存 嗜癖 物質 行動 欲求 一次性強化効果 二次性強化効果 離脱症状

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年、依存の対象は物質だけではなく、ギャンブルなどの行動(非物質)も含むようになった。この背景には、行動嗜癖(依存)が社会的に問題となっていること、物質依存の治療法が行動嗜癖にも応用できることなどがあげられる。そして、米国精神医学会の診断基準(2016年)では、行動嗜癖が物質嗜癖と同じカテゴリーに含められた。

(2) 本研究では、物質依存と行動嗜癖が疾病として同じカテゴリーに含まれるのか、神経学的機序、欲求の構造(症候学的特徴)から検討することを目的とした。

2. 研究の目的

(1) 物質依存と行動(非物質)嗜癖が同じ疾患カテゴリーであるのかを、欲求の構造(一次性強化効果、離脱症状の不快感、二次性強化効果獲得)、依存形成に随伴する衝動性の観点から比較検討した。

(2) 平成23、24年度では、物質依存を対象として、欲求の構造の離脱症状の不快感、二次性強化効果獲得に注目した。対象は、嗜好品のニコチンと、違法薬の覚醒剤とした。

(3) 平成25、26年度では、依存形成に付随する衝動性に注目し、衝動制御障害の動物モデルを作成した。そして、欲求発現時の衝動性を検討した。

(4) 平成27、28年度には、行動嗜癖のモデルとして砂糖水に嗜好性を示す動物を作成し、欲求の構造の離脱症状の不快感、環境刺激の二次性強化効果獲得、依存形成に付随する衝動性の観点から物質依存と行動嗜癖を比較した。

3. 研究の方法(各年度に共通部分は省略)

(1) 平成23、24年度

A) 二次性強化効果(平成23年度)

a) 動物および薬物

SD系雄性ラット(日本クレア)と、(-)-NCT(東京化成)とmethamphetamine

(MAP) hydrochloride(大日本製薬)を使用した。東京慈恵会医科動物実験委員会の倫理規定のもとに行われた。

b) 電極の内側前脳束への植え込み手術
ペントバルビタール 50mg/kg 腹腔内投与麻酔下で、双極電極を内側前脳束(bregmaの後方0.5mm、側方1.7mm、下方8.7mm)に片側性に植え込んだ2)。

c) 実験装置

オペラント実験箱4台を用いた。MED-PC(Med-associates社, USA)で制御した。

d) NCTとMAPの依存モデルと報酬閾値

脳内自己刺激(ICSS)行動の形成訓練

脳内自己刺激(ICSS)実験では、ラットのレバー押しに出力時間500μsec、電流値120μA、間隔500μsec、周波数100Hzのパルスを強化刺激として与えた。

NCTとMAPによる依存モデルの形成

条件性場所嗜好実験(CPP)実験では、薬物皮下投与後に黒色で平坦な床の区画に、SAL投与後の白色で凹凸床の区画に60分間、各6回閉じ込めた。NCTとMAPの用量は0.5mg/kgとした。

NCTとMAPの依存モデルにおけるICSS閾値の変化

条件づけ前テストでは、電流値を200μAから20μAまで減少させ、各電流値でICSSを1分間行い、ICSSを生じる最小電流値(閾値)を求めた。

f) 統計学的解析

ICSS閾値は回帰分析を行い、反応率が50%になる電流値をICSS閾値とした。依存モデルのデータはMann-WhitneyのU検定で解析した。有意水準は5%以下とした。

B) 離脱時の脳内報酬系機能(平成24年度)

a) 動物および薬物

前年度に加え、拮抗薬mecamylamine(MCM) hydrochloride(Sigma)とhaloperidol(HPD) hydrochloride(Sigma)

を用いた。

C) NCT と MAP の離脱時の報酬閾値の変化

NCT 9 mg/kg/day、MAP 6 mg/kg/day を浸透圧ミニポンプで7日間投与した後に、各拮抗薬のMCM 0.1, 0.5, 1.0 mg/kg とHPD 0.1, 0.25, 0.5 mg/kg で離脱を起こした。離脱時の報酬系機能をICSS実験にて測定した。

e) 離脱時における嗜好性の変化

NCT と MAP 離脱時の嗜好性の変化をCPP実験で測定した。

f) 統計学的解析

ICSS実験、CPP実験とも、薬物投与群と対照群でMann-WhitneyのU検定を用いて解析した。有意水準は5%とした。

(2) 衝動制御障害のモデルを用いた検討 (平成23、24年度)

A) レバー・ホールディング行動形成

a) 脳内自己刺激 (ICSS) の特性

脳内自己刺激 (ICSS) は、出力時間 1500 μ sec、電流値 200 μ A、パルス間隔 500 μ sec で、周波数はラットごとに 50 から 100 Hz の間で適切な値に設定した。

b) レバー・ホールディング行動の形成

レバー押しICSSを0.5秒間隔で4秒まで与えた。

B) 薬物テスト

a) NCTのレバー・ホールディング行動への影響

NCTの急性効果

NCT皮下投与10分後にレバー・ホールディング行動を行い、“待てない行動”と“とめられない行動”を測定した。

NCTの慢性効果とNCTの退薬の影響

浸透圧ミニポンプでNCT 9 mg/kg/day を14日間投与した後、MCM 0.5 mg/kg を皮下投与して退薬を起こし、退薬時のレバー・ホールディング行動から衝動性を測定した。

C) PPX と RPR による衝動制御障害モデルの作成

a) PPX と RPR の報酬系機能への影響

ICSS刺激を200 μ Aから10 μ Aずつ減少させ、ICSS行動をPPX (0.03, 0.1, 0.3 mg/kg) とRPR (1, 3, 10 mg/kg) の胃内投与により検討した。

b) PPX と RPR のレバー・ホールディング行動への影響

PPX と RPR (各3用量) 胃内投与30分後にレバー・ホールディング行動を行い、衝動性を測定した。

c) PPX と RPR の自発運動量におよぼす影響

PPX と RPR のレバー・ホールディング行動への効果に、運動量増加効果が関与している可能性があるため、PPX と RPR 投与後の運動量を測定した。

D) 統計学的解析

NCT、PPX、RPR の反応持続時間、報酬獲得率、自発運動量はWilcoxon signed rank testで解析した。有意水準は5%以下とした。

(3) 砂糖水を報酬とした行動 (非物質) 嗜好による行動変化と脳内報酬系機能変化 (平成27、28年度)

A) 砂糖水を報酬とした条件性場所嗜好 (CPP) 実験と脳内報酬系機能の変化

砂糖水を与え、分室依存と同様の方法でCPP実験を行った。

B) Pramipexole (PPX) 前処置における砂糖水を報酬とした条件性場所嗜好 (CPP) 実験と脳内報酬系機能の変化

PPX 0.3 mg/kg 胃内投与による前処置を行い、砂糖水を報酬としたCPP実験とICSS実験を行い、NCT、MAPの効果を比較した。

4. 研究成果

1) 二次性強化効果 (平成23年度)

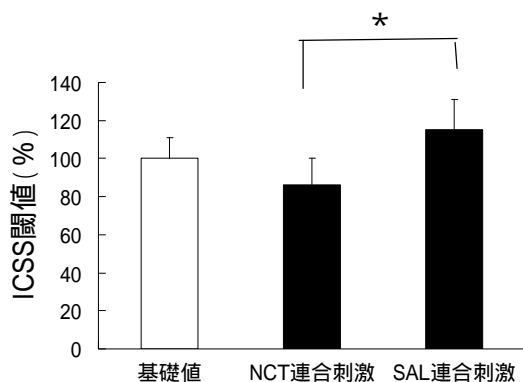
図1(A)にNCTと連合した環境刺激によるICSS閾値の変化を示した。NCTと連合した環境刺激ではICSS閾値は減少し、SALと連

合した環境刺激では ICSS 閾値は増加する傾向を示したが、基礎値と比較していずれも有意差はなかった。

図 1 (B)に MAP と連合した環境刺激による ICSS 閾値の変化を示した。MAP と連合した環境刺激では ICSS 閾値は有意に減少し、SALと連合した環境刺激では ICSS 閾値は増加する傾向がみられたが有意ではなかった。

以上より、NCT、MAP とともに、薬物と連合した環境刺激は脳内報酬系を刺激する可能性が示唆された。

(A) NCT



(B) MAP

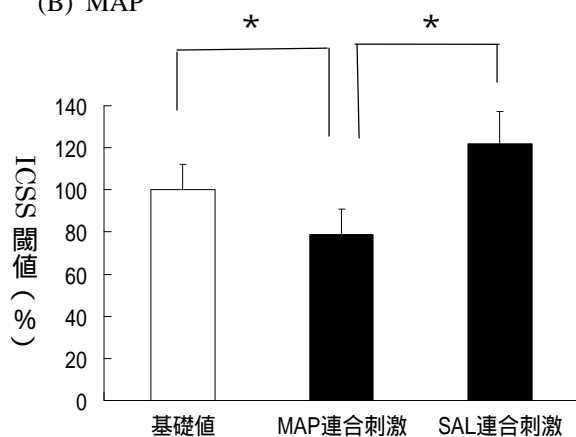


図 1 . NCT (A)、MAP (B)と連合した環境刺激による ICSS 閾値(平均値±標準誤差 : n=6)

* : P<0.05.

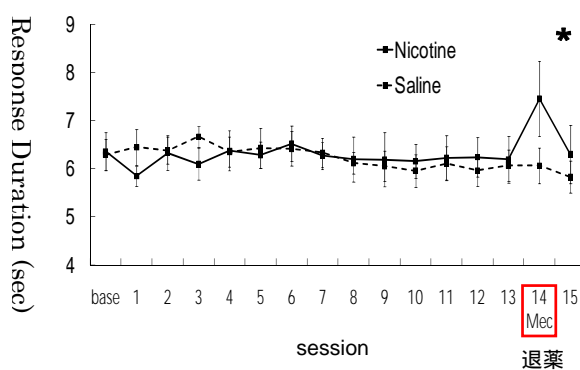
2) 離脱時の報酬系機能変化(平成 24 年度)

図 2 (A)、(B)に NCT と MAP を浸透圧ミニポンプで投与した後にそれぞれの拮抗薬 MCM、HPD を投与し、離脱を起こした時の ICSS 閾値の変化を示した。この結果、NCT、

MAP とともに離脱時の ICSS 閾値が増加した。このため、NCT、MAP とともに離脱時には不快感が生じている可能性が示唆された。

このような離脱が生じている状況下で CPP 実験を行ったところ、溶媒投与時と比較して、NCT、MAP とともに薬物投与側の滞在時間が延長し、離脱によって薬物嗜好性が増強されることが示された。

(A)



(B)

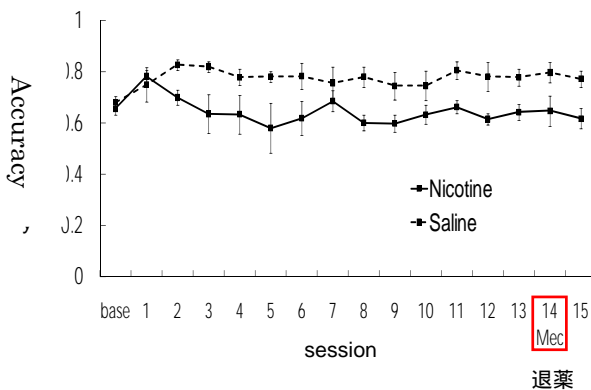


図 2 . 反応持続時間(A) と報酬獲得率(B) への NCT の慢性投与と MCM による退薬の影響 (n=5 ± SE) . *: p<0.05 vs Vehicle.

3) 物質依存にともなう衝動制御障害のモデルを用いた検討(平成 23、24 年度)

A) NCT のパルサー・パルス・パルス 行動への影響

a) NCT の急性効果

“とめられない行動”の指標である“反応持続時間”では、分散分析の結果、NCT 0.4mg/kg の主効果が認められた

($F(2,10)=68.60, p<0.0001$)。NCTの急性投与の結果、“とめられない行動”で反映される衝動性が軽減した。

b) NCTの慢性効果とNCTの退薬の影響

NCT 9 mg/kg/dayの慢性投与では、“とめられない行動”の指標である“反応持続時間”でも、“待てない行動”の指標である“報酬獲得率”でも影響はなかった。MCM 0.5 mg/kgによるNCTの退薬により反応持続時間が延長したが、報酬獲得率は変化しなかった。

B) PPXとRPRによる衝動制御障害モデルの作成(平成23年度)

a) PPXとRPRのパーフォリング行動への影響

PPX 0.03, 0.1 mg/kgとRPR 10 mg/kgは反応持続時間を延長させ、“とめられない行動”で反映される衝動性を増加させた(図3)。一方、PPXはすべての用量で報酬獲得率を減少させ、“待てない行動”で反映される衝動性を増加させた(図3)

c) PPXとRPRの自発運動量におよぼす影響

PPXは溶媒投与時と比較して、自発運動量を減少させたが、RPRでは影響はなかった(図4)。

4) 砂糖水を報酬とした行動(非物質)嗜癖による行動変化と脳内報酬系機能の変化(平成27、28年度)

砂糖水を報酬とした場合、砂糖水への嗜好性(CPP実験)、砂糖水による脳内報酬系刺激作用(ICSS実験)ともに認められなかったが、PPX前処置によって、砂糖水への嗜好性、脳内報酬系刺激作用ともに有意差が認められた。このことから、PPXによって脳内報酬系機能を低下させた動物では、砂糖水への嗜好性が増加し、脳内報酬系も砂糖水への感受性が増加していることが示された。

まとめ

1) 物質と非物質の依存(嗜癖)を、欲求の

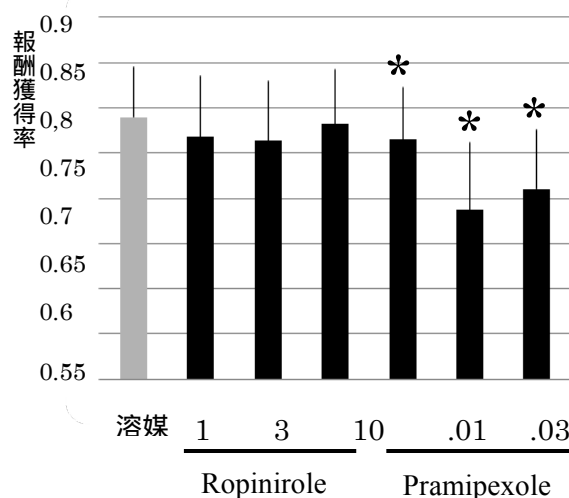


図3. PPXとRPRの“報酬獲得率”への影響。平均値 ± SE (n=6)、*: p<0.05 vs Vehicle.

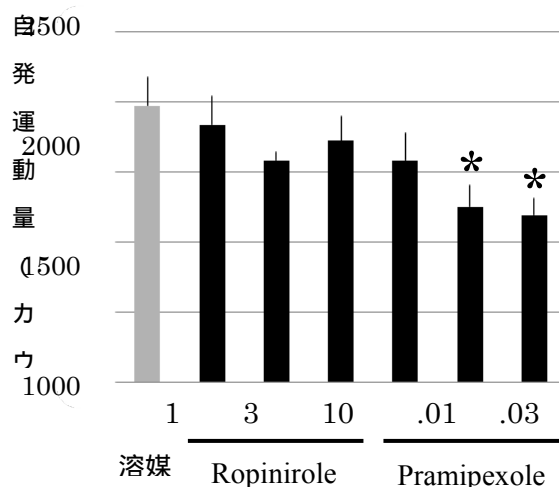


図4. PPXとRPRの自発運動量のおよぼす影響。平均値 ± SE (n=6)、*: p<0.05 vs Vehicle.

構造から比較した場合、物質、非物質ともに、“二次性強化効果”、“離脱時の不快感”、“依存にともなう衝動性”では類似していた。

2) 一方、“一次性強化効果”に違いがあり、非物質では生体に脳内報酬系の機能低下がある場合に“一次性強化効果”が発揮されることが示唆された。

5. 主な発表論文等

雑誌論文

1) Miyata H, Itasaka M, Kimura N, Nakayama K. Decreases in brain reward function reflect nicotine- and methamphetamine-withdrawal

aversion in rats. *Curr. Neuropharmacol.*, 査読有, 9, 2011; 63-67.

Itasaka M, Hanasawa M, Hironaka N, Miyata H, Nakayama K. Facilitation of intracranial self-stimulation behavior in rats by environmental stimuli associated with nicotine. *Physiology & Behavior* 査読有, 107, 2012; 277-282.

3) Miyata H. Substance-related and addictive disorders: A critical review on DSM-5 from Japanese psychiatry's point of view. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 査読有, 2017 (in press).

学会発表

1) Miyata H (Symposium). Structure of craving in nicotine addiction. Symposium (Clue to the Next Decade of Nicotine Dependence Research). 16th International Society of Addiction Medicine Annual Meeting, Yokohama (Japan), 2014, 10, 4.

2) Miyata H (Symposium). Nicotine shows a therapeutic effect on impulsivity through a different mechanism from that of paroxetine. Symposium (Update: Nicotine Research). 69th Annual Scientific Meeting of College on Problems of Drug Dependence. Phoenix (USA), 2015, 6, 18.

3) Miyata H (Symposium). Proper use of alcohol: can alcohol become a relaxation-promoting item? Symposium (Relaxation-inducing methods). 4th Asian Pacific Society for Alcohol and Addiction Research & 5th International Drug Abuse Research Society. Sydney (Australia), 2015, 8, 19.

4) Miyata H, Murota N, Yoshida T, Sawa K, Hironaka N, Takahashi N, Nakayama K. Ethanol has a potential to decrease impulsivity at a dose producing neither dependence nor motor performance in rats. *WPA International Congress of Psychiatry 2015 (4th Congress of Asian*

College of Neuropsychopharmacology & 4th Asian Congress of Schizophrenia Research). Taipei (Taiwan), 2015, 11, 20.

5) Miyata H (Symposium). Psychopharmacological structure of craving (Substance use disorders: genetic, molecular and pathophysiological aspects translating to clinical phenotypes). 17th Pacific Lim College of Psychiatrists Scientific Meeting. Kaohsiung (Taiwan), 2016, 11, 3.

図 書

宮田久嗣 . DSM-5 のコンセプト : 物質関連障害および嗜癮性障害群 . 村井俊哉 , 宮田久嗣 (編). DSM-5 を読み解く , 東京 : 中山書院 , 2014 : 92-106 .

Miyata H. Nicotine. In: Saunders JB, Conigrave KM, Latt NC, et al. "Addiction Medicine" Oxford (UK): Handbook; Oxford University Press; 2015: 56-62.

産業財産権

なし

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

宮田 久嗣 (MIYATA Hisatsugu)
東京慈恵会医科大学精神医学講座 教授
研究者番号 : 70239416

(2) 研究分担者

川村 諭 (KAWAMURA Satoshi)
東京慈恵会医科大学精神医学講座 講師
研究者番号 : 10326663

昼間 洋平 (HIRUMA Yohei)
東京慈恵会医科大学精神医学講座 助教
研究者番号 : 40366266

(3) 研究協力者

室田 尚哉 (Murota, Naoya) , 吉田 拓真 (Yoshida, Takuma) , 太田 純平 (Ota, Junpei)