

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 16 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460625

研究課題名(和文) 合成カチノン類による神経毒性発現メカニズムの解明

研究課題名(英文) Mechanisms by which synthetic cathinones induce neurotoxicity

研究代表者

中島 晶 (NAKAJIMA, Akira)

名古屋大学・医学系研究科・講師

研究者番号：20419237

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)：合成カチノンである4-Bromomethcathinone 投与後のマウス線条体において、ドーパミン神経のマーカーであるチロシンヒドロキシラーゼの発現量は生理食塩水投与群と比較して85-88%程度まで低下していた。また、4-Bromomethcathinone投与後のマウス海馬において、セロトニン神経のマーカーであるセロトニントランスポーターの発現量は生理食塩水投与群と比較して75%程度まで低下していた。以上のことから、4-Bromomethcathinoneは長期に及ぶドーパミン神経およびセロトニン神経に対する毒性を有する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we examined whether synthetic cathinones have neurotoxic effects in mice. Treatment with 4-bromomethcathinone induced the decrease in the expression of the tyrosine hydroxylase, a marker of dopaminergic neurons, in the striatum of C57BL/6J mice by 15% compared with that of saline-treated control mice. Furthermore, treatment with 4-bromomethcathinone induced the decrease in the expression of the serotonin transporter, a marker of serotonergic neurons, in the hippocampus of C57BL/6J mice by 25% compared with that of saline-treated control mice. These results suggest that 4-bromomethcathinone may have long-lasting toxic effects on dopaminergic and serotonergic neurons.

研究分野：神経精神薬理学

キーワード：合成カチノン 危険ドラッグ ドーパミン セロトニン 神経毒性

1. 研究開始当初の背景

危険ドラッグによる薬物乱用、特に若年層への乱用の拡大が大きな社会問題となっており、危険ドラッグによる神経毒性発現メカニズムの解明および治療薬の開発が急務である。最近問題となっている危険ドラッグの成分として、覚せい剤であるメタンフェタミン(METH)と化学構造が類似している合成カチノン類がある。これらカチノン誘導体は、特に米国および英国でその乱用の急増が報告されており(Schifano et al., *J. Clin. Psychopharmacol.* 2012; German et al., *Life Sci.* 2013)、日本でも 2007 年にメチロン(Methylone)が麻薬指定され、2012 年、4-メチルメトカチノン(Mephedrone)と 3,4-メチレンジオキシピロバレロン(MDPV)が麻薬に指定されている。反復的な覚せい剤の使用は幻覚や妄想を主とする精神病様症状(覚せい剤精神病)を引き起こし、この症状発現に不可逆的な脳神経の変性が関与していることは広く知られている。合成カチノン類は、覚せい剤である METH やその類似体である 3,4-メチレンジオキシメタンフェタミン(MDMA)と化学構造が類似していることから、長期に及ぶ脳神経系への影響が懸念されるが、未だその毒性について詳細には検討されていないのが現状である。

これまでに、合成カチノン類の薬理作用に関する報告としては、Mephedrone や MDPV がラットやマウスにおいて METH や MDMA と同様にドーパミンおよびセロトニンの再取り込みを阻害し、運動量増加作用、報酬効果や記憶障害を惹起することが報告されている(Baumann et al., *Neuropsychopharmacology*, 2012; Motbey et al., *Plos One*, 2012)。一方、長期に及ぶドーパミン神経系およびセロトニン神経系に対する不可逆的な神経毒性については、Mephedrone では認められないとの報告があるが(Angoa-Perez et al., *J Neurochem*, 2013)、Methylone および Mephedrone 投与後にセロトニン神経系の神経毒性が認められるという報告もある(Hadlock et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2011; den Hollander et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2013)。他のカチノン誘導体の長期に及ぶ不可逆的な神経毒性の有無については未だ報告されていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、合成カチノン類の長期に及ぶドーパミン神経系およびセロトニン神経系への毒性の有無を検討し、合成カチノン類の毒性発現のメカニズムを明らかにすることである。

3. 研究の方法

8 週齢の雄性 C57BL6J マウスに Pyrovalerone 30 or 60 mg/kg (i. p., 2 hr

interval, 4 times) あるいは 4-Bromomethcathinone 30 or 60 mg/kg (i. p., 2 hr interval, 4 times) を投与し 3 日後に線条体、前頭皮質および海馬の脳部位を採取した。また、覚せい剤によるドーパミン神経毒性には体温上昇が関与することが示唆されていることから、合成カチノンの神経毒性における体温上昇の役割を明らかにするため、直腸温を 2 時間毎に測定した。

ドーパミン神経変性の有無は、ドーパミン神経のマーカーであるチロシンヒドロキシラーゼの発現量をウェスタンブロット法により検討した。セロトニン神経変性の有無は、セロトニン神経のマーカーであるセロトニントランスポーターの発現量をウェスタンブロット法により検討した。

4. 研究成果

コントロールである生理食塩水投与群と比較して、Pyrovalerone 30 mg/kg では薬物投与 1, 3, 5, 7 時間後、Pyrovalerone 60 mg/kg では薬物投与 3, 5, 7 時間後における直腸温は有意に高かった(図 1)。

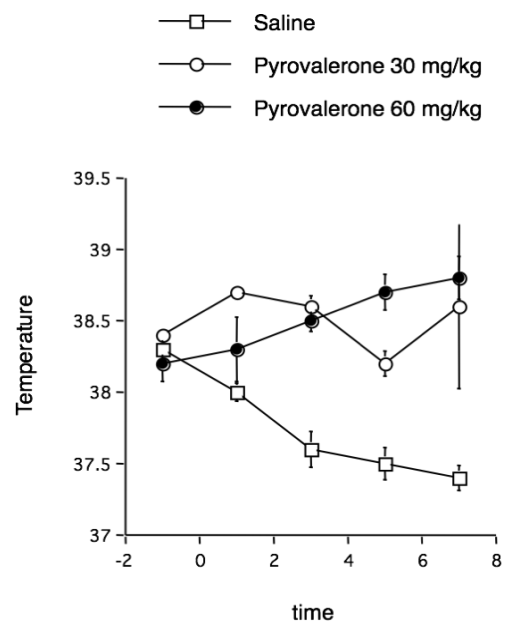


図1

また、4-Bromomethcathinone (30 or 60 mg/kg) 投与 1, 3, 5, 7 時間後における直腸温は生理食塩水投与群と比較して有意に高かった(図 2)。

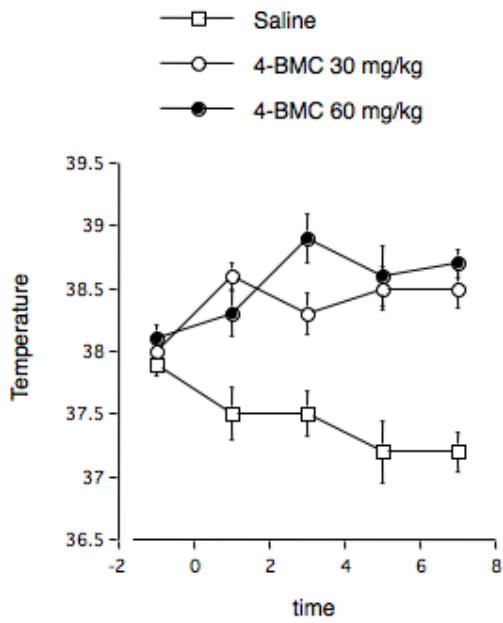


図2

ドーパミン神経変性の有無を明らかにするため、Pyrovalerone (60 mg/kg)投与後の前頭皮質および線条体において、ドーパミン神経のマーカーであるチロシンヒドロキシラーゼの発現量をウェスタンブロット法により検討したところ、生理食塩水投与群と比較してその発現量に差は認められなかった (図3および4)。

Frontal Cortex

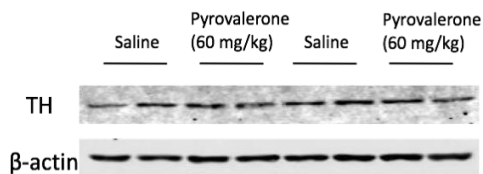


図3

Striatum

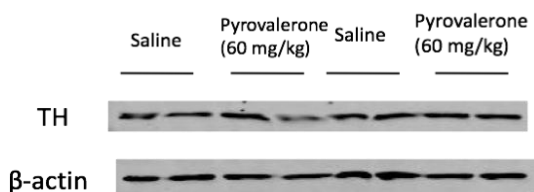


図4

一方、4-Bromomethcathinone (30 or 60 mg/kg) 投与後の線条体においては、チロシンヒドロキシラーゼの発現量は生理食塩水投与群と比較して 85-88%程度まで低下していた (図5)。

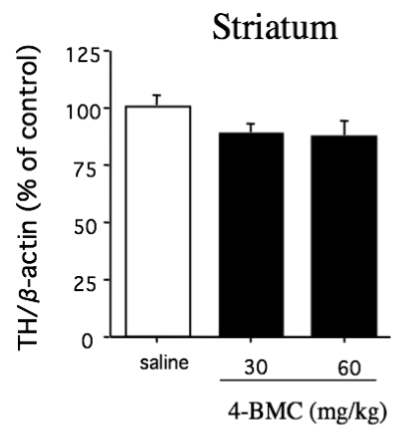
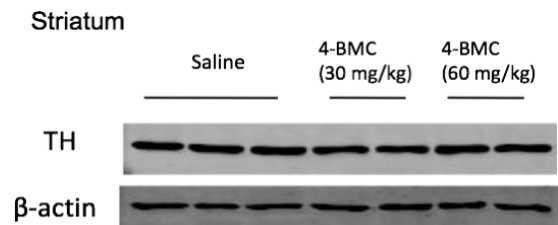


図5

4-Bromomethcathinone (30 or 60 mg/kg) 投与後の前頭皮質においてはチロシンヒドロキシラーゼの発現量に変化は見られなかった (図6)。

Frontal Cortex

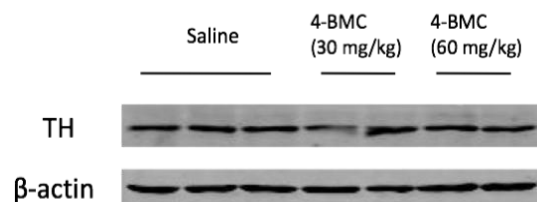


図6

Pyrovalerone (60 mg/kg) 投与後の海馬において、セロトニン神経のマーカであるセロトニントランスポーターの発現量をウェスタンブロット法により検討したところ、生理食塩水投与群と比較してその発現量に差は認められなかった (図7)。

Hippocampus

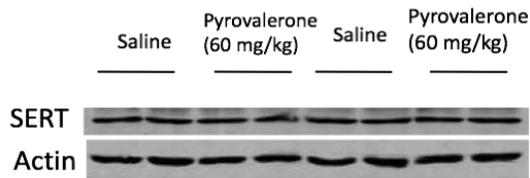


図7

一方、4-Bromomethcathinone 30 or 60 mg/kg (i.p., 2 hr interval, 4 times) 投与後の海馬においては、セロトニントランスポーターの発現量は生理食塩水投与群と比較して 75% 程度であり、発現量の有意な低下が認められた (図8)。

Hippocampus

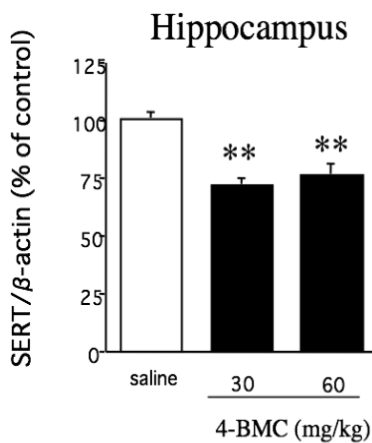
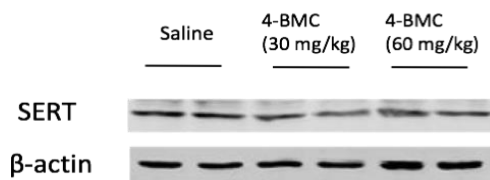


図8

Pyrovalerone はドーパミン再取り込み阻害作用を有する合成カチノンであるが、一方、4-Bromomethcathinone はドーパミン再取り込み阻害作用に加え、ドーパミン遊離作用およびセロトニン再取り込み阻害作用を有することが報告されている (Rickli et al., Eur. J. Neuropsychopharmacol, 25:365-376, 2015)。

以上の結果より、ドーパミン再取り込み阻害作用を有する合成カチノンである Pyrovalerone には長期に及ぶドーパミン神経およびセロトニン神経に対する毒性は認められないが、ドーパミン再取り込み阻害作用に加え、ドーパミン遊離作用およびセロトニン再取り込み阻害作用を有する合成カチノンである 4-Bromomethcathinone は長期に及ぶドーパミン神経およびセロトニン神経に対する毒性を有する可能性が示唆された。

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 0 件)

[学会発表] (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中島 晶 (NAKAJIMA, Akira)

名古屋大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号：20419237

(2) 研究分担者

織田 進吾 (ODA, Shingo)

名古屋大学・大学院医学系研究科・特任助教

教

研究者番号：10725534