

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：違法ドラッグ等の薬物依存のトレンドを踏まえた病態の解明と診断・治療法の開発

2. 研究開発代表者： 鈴木 勉 (星薬科大学)

3. 研究開発の成果

薬物の乱用により脳にどのような変化を及ぼすかについて脳神経回路および遺伝子発現の変化を解析し、多様化している薬物乱用のメカニズムを包括的に明らかにする目的で、ドパミン細胞特異的な MEK1 活性の制御によりメタンフェタミンの報酬効果を修飾できる可能性を示唆した。また、コカインの報酬効果が PKA とその下流シグナルである Rap1 の遺伝子導入により制御可能であることを示した。さらに、ERK1/2 は Rap1gap のリン酸化を介して、Rap1 シグナルに対するポジティブフィードバック機構を担っており、側坐核の Rap1 シグナルを標的とする遺伝子治療法が薬物依存症に有効である可能性が示された。一方、Shati/Nat8l および Tmem168 が共に覚せい剤依存形成において抑制的に働く生体機能分子であることを明らかにした。特に、Shati/Nat8l については、その下流機序である代謝型グルタミン酸受容体 3 を介した神経伝達機構が依存治療薬の開発標的になることを示唆した。また、覚せい剤に対する生体防御機構としてのドパミン D<sub>1</sub> 受容体/PKA/CREB シグナルを介した Shati/Nat8l 発現調節機序を明らかにした。さらに、覚せい剤の精神依存形成を PLS が抑制し、この機序に内因性カンナビノイド系が関与していること、覚せい剤乱用後のうつ病様状態の発現に TrkB や内因性カンナビノイド系が関与していることも明らかにした。加えて、LEW と F344 ラットを用いた DNA array による網羅解析によって、miR500b-5p が覚せい剤依存症の関連因子であることを見出した。

ゲートウェイドラッグとなる可能性のあるメチルフェニデート (MPH) の作用機序を明らかにするために、ドパミントランスポーター欠損 (DAT-KO) マウスにおける MPH の効果を検討した。野生型マウスでは MPH が電気刺激報酬に対する固執を増強させるのに対して、DAT-KO マウスでは固執増強効果が確認されず、MPH が DAT を介して報酬への固執を増強させることが明らかとなった。さらに、ゲートウェイドラッグとして、乱用が社会問題となった MDMA と MPH の感覚効果の相違とその機序に関しても検討を行なった。その結果、MPH の感覚は、主にドパミン神経系を活性化して感覚効果を発現し、MDMA はセロトニン神経系を活性化して感覚効果を発現し、これらの感覚効果は全く異なることが示唆された。また、野生型マウスでは、MDMA の精神依存は覚せい剤に比べ、弱いことも明らかとなった。

臨床において、危険ドラッグのみの乱用群と危険ドラッグと他剤物質の乱用を併存した群との比較において臨床症状に大きな差は認められず、両群の使用期間・開始年齢にも差は認められなかった。一方、危険ドラッグ以外の他剤物質乱用群との比較において、危険ドラッグ乱用者は比較的社会経済状態が高い若年男性の割合が多かった。こういった、危険ドラッグの乱用者に対して、短期介入目的のワークブック (LIFE-mini 改訂版) を使用して、精神科救急病棟で個別に介入することで、治療継続率を有意に高めた。続いてトレンドを踏まえた効果的な治療介入を目的に、危険ドラッグおよび処方薬に特化したワークブックを開発作成した。しかしながら、危険ドラッグ依存症患者対応のワークブックを使った認知行動療法の効果測定を予定していたが、取締り強化による新規患者の急激な減少により実施することはできなかった。一方、海外状況の調査を実施した内容も踏まえ、わが国における覚せい剤依存症を主対象とした認知行動療法を行うための基本となるワークブック (LIFE 改訂版) を、広く国内で活用できることを考慮して新たに作成した。