

リンというオピオイドペプチドを脳内に注入すると、脳内自己刺激が抑制されることを示している。オピオイドは欲求レベルを下げて満足感を引き起こすような快情動を作り出し、ドーパミンは欲求レベルを上げて興奮性の快情動を引き起こすという仮説を彼らは提唱している。オピオイドとドーパミンは、どちらも快情動を引き起こすが、快情動の種類が違っており、欲求レベルという観点からはむしろ逆の作用をもつというのだ。筆者らはミューオピオイド受容体欠損マウスが正常マウスよりも亢進した脳内自己刺激を示すことを見いだしており、彼らの仮説を強く支持する実験結果を得ている（論文投稿中）。確かに、覚醒剤やコカインの乱用者では急性期の異常な興奮が認められており、アヘン窟では人々は恍惚としてほとんど動かない。オピオイドシステムがA10神経とは異なる独自の神経回路によって快情動を発現させている可能性は十分考えられる。しかし、その神経回路は特定されていない。

#### おわりに

快と不快の脳内メカニズムの研究は哲学的な課題に答えを出そうとする試みであり、多くの興味深く重要な仮説が提唱されている。今回は誌面の都合もあり、その多くを紹介することができず、限定的で偏った解説に過ぎない。しかし、これに限られた研究からだけでも、この哲学的命題に人類が一步一步着実に科学的な回答を出しつつあることが伺い知れる。快・不快の研究によって、人の本質的理解に人類がどこまでせまることができるのか期待したい。

#### 文 献

- 1) Belluzzi, J.D., Stein, L.: Enkephaline may mediate euphoria and drive-reduction reward. *Nature*, 266: 556-558, 1977.
- 2) Delgado, J.M.R., Roberts, W.W., Miller, N.E.: Learning motivated by electrical stimulation of the brain. *Am. J. Physiol.*, 179: 587-593, 1954.
- 3) Hughes, J., Smith, T.W., Kosterlitz, H.W. et al.: Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature*, 258: 577-580, 1975.
- 4) Kieffer, B.L.: Opioids: first lessons from knockout mice. *Trends Pharmacol. Sci.*, 20: 19-26, 1999.
- 5) Olds, J., Milner, P.: Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 47: 419-427, 1954.
- 6) Pert, C.B., Snyder, S.H.: Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science*, 179: 1011-1014, 1973.
- 7) Phillips, A.G., Fibiger, H.C.: Long-term deficits in stimulation-induced behaviors and self-stimulation after 6-hydroxydopamine administration in rats. *Behav. Biol.*, 16: 127-143, 1976.
- 8) Roberts, D.C., Koob, G.F.: Disruption of cocaine self-administration following 6-hydroxydopamine lesions of the ventral tegmental area in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 17: 901-904, 1982.
- 9) Schultz, W.: Getting formal with dopamine and reward. *Neuron*, 36: 241-263, 2002.
- 10) Snyder S.H.: *Drugs and the Brain*. W.H. Freeman and Company, New York, 1986.
- 11) Sora, I., Hall, F.S., Andrews, A.M. et al.: Molecular mechanisms of cocaine reward: combined dopamine and serotonin transporter knockouts eliminate cocaine place preference. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 98: 5300-5305, 2001.
- 12) 曾良一郎, 池田和隆: 遺伝子欠損マウスを含む動物個体レベルでのオピオイドの作用機序. オピオイド治療 課題と新潮流 (鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会編), pp. 77-84, エルゼビア・サイエンス株式会社ミクス, 東京, 2001.
- 13) Stellar, J.R., Stellar, E.: *The Neurobiology of Motivation and Reward*. Springer-Verlag, New York, 1985.
- 14) Ungerstedt, U.: Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiol. Scand. Suppl.*, 367: 1-48, 1971.
- 15) Wise, R.A.: Addictive drugs and brain stimulation reward. *Annu. Rev. Neurosci.*, 19: 319-340, 1996.



## 鎮痛における GIRK チャネルの役割

痛みは重要な警告シグナルであると同時に、QOLを低下させる大きな原因である。多くの鎮痛薬が知られているが、いずれも副作用を伴うことから、鎮痛メカニズムを明らかにして、副作用の少ない新規鎮痛薬を開発することが強く望まれている。

鎮痛薬の多くは、オピオイド受容体、 $\alpha_2$  アドレナリン( $\alpha_2$ )受容体など、 $G_{\nu}$ タンパク質共役型受容体を標的としている。これらの受容体を介して活性化された $G_{\nu}$ タンパク質が、アデニル酸シクラーゼの抑制、電位依存性カルシウムチャネルの抑制、Gタンパク質活性化型内向き整流性カリウム(GIRK)チャネル(Kir3とも呼ばれる)の活性化などを引き起こすことは、*in vitro*の実験により明らかにされている。しかし、これらの中でどの細胞内情報伝達経路が鎮痛を担うのかは最近まで分からなかった。Mitrovicら<sup>1)</sup>とBlednovら<sup>2)</sup>は、GIRKチャネルの遺伝子欠損(KO)マウスを用いることにより、鎮痛の細胞内情報伝達経路においてGIRKチャネルが極めて重要な役割を果たすことを報告した。GIRKチャネルでは、4つのサブユニットが1つのチャネルを形成すると考えられており、サブユニットにはGIRK1~4が知られている。特に脳ではGIRK2サブユニットが多く発現しており、このサブユニットのKOマウスの脳で

は、GIRKチャネル全体の量が著しく低下していることが報告されている。2つの研究グループとも、このKOマウスを用いた。

GIRK2 KOマウスでは、痛み(熱刺激)に対する反応性が有意に上昇していたことから、内在性の神経伝達物質によってGIRKチャネルがある程度活性化されており、痛みが弱められていると考えられる。また、ミューオピオイド受容体(MOR)の作動薬(モルヒネ)による鎮痛は、このKOマウスにおいて著しく減弱していた。このことから、MORを介した鎮痛では、GIRKチャネルの開口が極めて重要なステップであると示唆される。このような鎮痛効果の減弱は、 $\alpha_2$ 受容体、ムスカリン性アセチルコリン受容体、GABA<sub>B</sub>受容体、カナビノイド受容体のそれぞれ作動薬においても観察された。様々な $G_{\nu}$ タンパク質共役型受容体を介した鎮痛において、GIRKチャネルは共通して重要な役割を演じていると推察される。GIRKチャネルを直接開口させるエタノール<sup>3)</sup>による鎮痛も、このKOマウスにおいては顕著に減弱していた。興味深いことに、ニコチン性アセチルコリン(nACh)受容体は $G_{\nu}$ タンパク質共役型受容体ではないが、ニコチンによる鎮痛もGIRK2 KOマウスにおいて減弱していた。nACh受容体の活性化は様々な神経伝達物質の放出を引

き起こすので、これらの神経伝達物質がGIRKチャネルを介した鎮痛を誘導する可能性が考えられる。一方、NMDA受容体チャネル阻害剤であるケタミンによる鎮痛は、このKOマウスにおいても正常に観察された。

これらのGIRK2 KOマウスを用いた研究結果は、GIRK2サブユニットの遺伝子変異マウスであるウィーバーミュータント(WV)マウスを用いた小林ら<sup>3)</sup>、池田ら<sup>4)</sup>の研究結果と整合性がある。WV-GIRKチャネルはGタンパク質やエタノールの制御を受けないが、このようなチャネルを持つWVマウスでは、オピオイド作動薬やエタノールによる鎮痛が顕著に減弱していた。<sup>5)</sup>

以上の最近の研究から、様々な鎮痛薬が効果を発揮する際に、GIRKチャネルが開口していると考えられる。GIRKチャネルを特異的に開口させる薬物はいまだ知られていないが、もし開発されれば強力な鎮痛薬であると期待できる。しかも受容体を介さないことから、副作用が少ないと予想できる。

- 1) Mitrovic I et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 100, 271-276 (2003).
- 2) Blednov Y. A. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 100, 277-282 (2003).
- 3) Kobayashi T. et al., *Nat. Neurosci.*, 2, 1091-1097 (1999).
- 4) Ikeda K. et al., *Neurosci. Res.*, 38, 111-114 (2000).
- 5) Ikeda K. et al., *Neurosci. Res.*, 44, 121-131 (2002).

(東京都精神研分子精神医学研究部門  
主任研究員)

## アルコールと麻薬と覚せい剤

池田 和隆 山本 秀子

情動は、生物が生物たる、人が人たる、個にとって根源的な機能である。記憶、学習、知覚、運動制御、予知など重要な脳機能は、コンピューターやロボットによってある程度代行させることができるが、情動の代行は不可能である。情動は、人や動物の行動を決める上で決定的な役割を担うものであるが、神秘的で科学的解明が難しいと考えられている。このような情動を科学的に研究して分子レベルで理解するためには、情動に影響する薬物の作用機序に注目することが有効であろう。アルコール、麻薬、覚せい剤などの物質は、様々な情動を惹起させるが、それ自体が分子であり、その構造も明らかである。つまり入口が分子、出口が情動であり、中がブラックボックスではあるが、脳であることは間違いない。また、これらの薬物は内在性の神経伝達物質の類似物であり、薬物がない状況下で内在性物質が作り出している自然な情動と類似した情動を作り出していると考えられる。しかも、これらの薬物は脳に無秩序に作用するわけではなく、それぞれ特異的な標的分子に作用する。薬物がどのような標的分子にどのように作用し、この標的分子が次の分子にどのように情報を伝えていくのか、その次は、その次は、と研究を進めていけば、薬物から情動に至る過程を全て分子レベルで理解することが可能かもしれない。本総説では、これらの薬物の作用機序に関する、動物行動解析結果を中心とした最近の知見を例に、快情動の分子メカニズムの一部を紹介したい。

## 1 依存性物質の分類

快情動を引き起こす物質は数多く知られ、法的な分類、標的分子による分類、薬理作用による分類などがなされている(表1)<sup>1)</sup>。法的には、メタンフェタミンとアンフェタミンが覚せい剤に分類され、その他の多くの規制薬物は麻薬に分類される。大麻樹脂は大麻として分類されるが、そこから精製されるカンナビノイドなどの物質は麻薬に分類される。コカインはモノアミントランスポーターを阻害するので、覚せい剤と類似の薬理作用を持つが、法的な分類は麻薬である。また、依存性物質は全て精神依存を引き起こす。特にアルコールやオピオイドは精神依存に加えて強い身体依存を引き起こして離脱時には深刻な禁断症状を呈する。表1に示す通り快情動に密接に関係すると考えられる物質は数多く知られているが、ここでは、特に依存問題が深刻なアルコール、オピオイド、コカイン、覚せい剤を取り上げる。また、依存性物質の標的分子には、モノアミントランスポーターおよび受容体、オピオイド受容体などのG蛋白質共役型受容体、各種チャネル類など多くが知られているが、本総説では、モルヒネやヘロインの快情動発現で中心的役割を果たすオピオイド受容体、G蛋白質共役型受容体のシグナル伝達の一部を担うとともにアルコールの標的でもあるG蛋白質活性型内向き整流性カリウム(GIRK)チャネル、そしてコカインや覚せい剤の主要な標的であるモノアミントランスポーターについての最近

## Alcohol, narcotics and psychostimulants

Kazutaka Ikeda, Hideko Yamamoto [著者連絡先] 財団法人東京都医学研究機構 東京都精神医学総合研究所 分子精神医学研究部門(〒156-8585 東京都世田谷区上北沢 2-1-8)

表 1 依存性薬物の作用部位と薬理作用および離脱症状について

法規制区分	物質	作用部位	急性薬理作用	離脱症状
覚せい剤	アンフェタミン メタンフェタミン	細胞膜 (DAT, NET, SERT), シナプス小胞 モノアミントランスポー ター (VMAT-2), モノアミ ン酸化酵素阻害	覚醒作用, 報酬効果 興奮作用, 幻覚作用	激しい抑うつ, 疲労倦怠 感, 焦燥感
麻薬	ヘロイン, モルヒネ	オピオイド受容体アゴニスト	高揚感, 傾眠, 呼吸抑制	身体症状, 抑うつ, 不安
	コカイン	細胞膜モノアミントラン スポーター (DAT, NET, SERT) 阻害	中枢神経興奮, 多幸	クラッシュ, 抑うつ, 焦燥感・コカイン渴望
	フェンシクリジン	NMDA 受容体チャネル阻 害	知覚・感覚障害, 自我障害 行動異常, 思考障害	フェンシクリジン精神病 暴力傾向, 焦燥感
	LSD	5-HT <sub>2A</sub> 受容体のパーシャ ルアゴニスト	幻視, 幻覚, 距離感喪失	過剰睡眠, 無気力
	Δ9-THC (合成大麻有効成分)	カンナビノイド受容体アゴ ニスト	酩酊作用, 認知運動機能障 害, 多幸, 不安,	フラッシュバック, 意欲 低下, 抑うつ
その他の依 存性物質	アルコール	GABA <sub>A</sub> 受容体チャネル阻 害, GIRK チャネル活性化 など	酩酊作用, 抗不安, 多幸 鎮静・催眠作用	焦燥, 不安, 振戦せん妄
	ニコチン	ニコチン性アセチルコリン 受容体アゴニスト	満足感, 多幸, 覚醒作用, 緊張緩和	食欲・体重増加, 不安・ 不快, 抑うつ 焦燥感・ニコチン渴望

臨床精神医学講座 8 巻「薬物・アルコール関連障害」総編集, 松下正明, 中山書店から抜粋。

の知見を紹介する。

## 2 アルコールの作用機序

アルコール飲料は古くより世界中で親しまれている。アルコール飲料が好まれる理由は、これらにエタノール(エチルアルコール)が含まれることによる。エタノールの作用は、膜の流動性の変化によると長い間考えられてきた。しかし、最近では、膜の流動性に大きな変化を与える濃度よりも低い濃度で、特定のイオンチャネルなどに作用することが明らかになりつつある<sup>2)</sup>。NMDA 受容体チャネルやニコチン性アセチルコリン受容体チャネルの阻害, GABA 受容体チャネルの活性化などを引き起こすが、それに加えて GIRK チャネルも活性化させる<sup>3,4)</sup>。GIRK チャネルは通常 G<sub>10</sub> 蛋白質の βγ サブユニットによって制御されているが、G<sub>10</sub> 蛋白質の阻害剤である百日咳毒素の影響下でもエタノールが GIRK チャネルを活性化させることやシングルチャネル解析結果から、エタノールは G 蛋白質を介さずに直接 GIRK チャネ

ルを活性化することが明らかになった。エタノールには、心拍数の低下, 体温低下, 中濃度での活動量の亢進, 高濃度での鎮静効果, 催眠効果など, 様々な薬理作用が知られている。また, 苦痛を緩和する効果も重要な薬理作用であり, エタノールが嗜好される主な理由である。エタノールによる GIRK チャネルの開口は, この苦痛緩和効果と密接に関係している。脳型 GIRK チャネルを形成する GIRK2 サブユニット遺伝子に点変異をもつウィーバーミュータントマウスでは, エタノールによる GIRK チャネルの開口が障害されていて, エタノールによる鎮痛効果がほとんど現れないことが明らかになった(図 1 A, B)。エタノールの他の主な薬理作用は正常に現れることから, これらの作用には他の標的分子が関与し, 鎮痛効果には GIRK チャネルが特異的に関与していると考えられる。

エタノールに対する嗜好性は, 2 ボトルテストや静脈内自己投与試験などで解析されている。現在, 様々な遺伝子改変マウスが作製されており, エタノール嗜好性の分子メカニズムの研究に用い

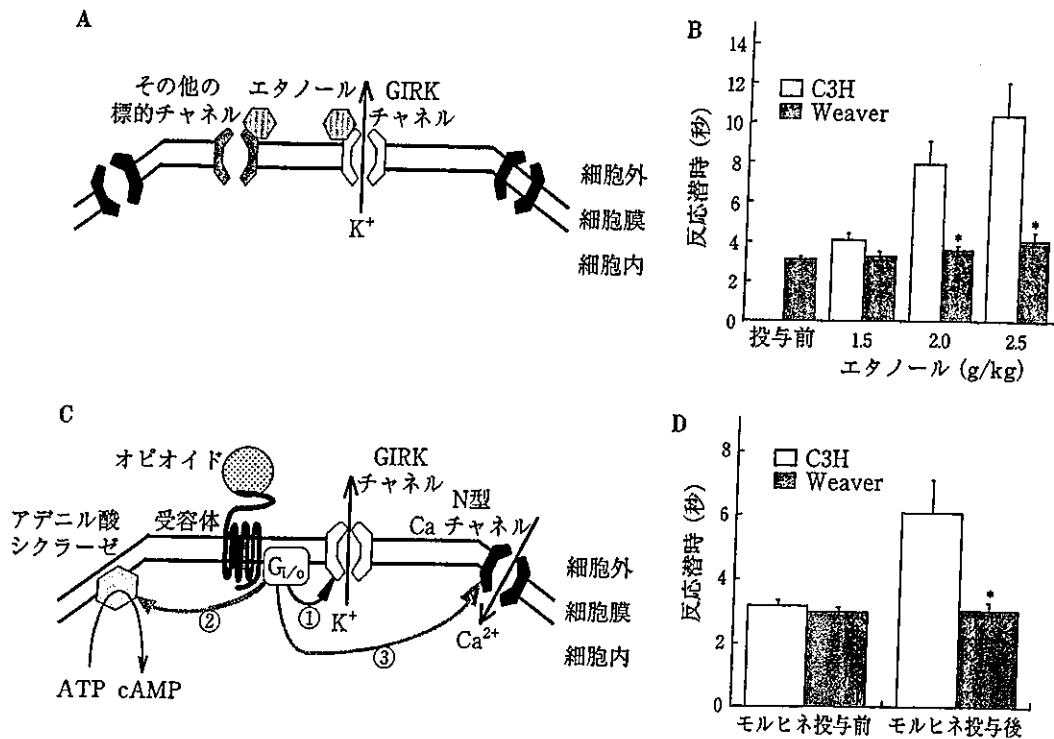


図1 エタノールとオピオイドのシグナル伝達経路でのGIRKチャネルの役割  
 A: エタノール作用機序の模式図。エタノールはGIRKチャネルや他の特定のイオンチャネルに作用する。B: ウィーバーミュータントマウスとC3Hマウスでのエタノールの鎮痛効果(テールフリックテスト)。C: オピオイド作用機序の模式図。オピオイドはオピオイド受容体を活性化し、 $G_{i/o}$ 蛋白質を介して、GIRKチャネルを活性化(①)、アデニル酸シクラーゼを抑制(②)、カルシウムチャネルを抑制(③)する。D: ウィーバーミュータントマウスとC3Hマウスでのオピオイドの鎮痛効果(テールフリックテスト)。

られている。 $\mu$ オピオイド受容体欠損マウスはエタノールの自己投与を示さず<sup>9)</sup>、D2ドパミン受容体欠損マウスはエタノールを嫌うようになり<sup>9)</sup>、CB1カンナビノイド受容体欠損マウスはエタノールの摂取量が減少する<sup>7)</sup>。オピオイド受容体、D2ドパミン受容体、CB1受容体が、いずれも $G_{i/o}$ 蛋白質共役型受容体であることから、 $G_{i/o}$ 蛋白質を介したシグナル経路とエタノール嗜好性との密接な関係が示唆される。さらに、 $G_{\beta\gamma}$ サブユニットを阻害する $\beta$ アドレナリン受容体リン酸化酵素1を側坐核で過剰発現させると、エタノール摂取量が減少することや<sup>8)</sup>、GIRK2サブユニット欠損マウスでは、エタノール摂取量には違いがないが<sup>9)</sup>、エタノールによる条件付け味覚嫌悪と条件付け場所嗜好性が減少することが報告されており<sup>10)</sup>、 $G_{\beta\gamma}$ を介したシグナル経路の重要性を示す結果が累積されつつある。

### 3 麻 薬

前述の通り、麻薬には大麻の主成分であるカンナビノイドや幻覚剤であるLSDなど様々な依存性薬物が含まれるが、ここではオピオイドとコカインの作用機序について紹介したい。オピオイドとは、モルヒネやヘロインなどの外因性オピオイドと、エンケファリン、エンドルフィンなどの内因性オピオイドであるオピオイドペプチドを含めた総称である<sup>11)</sup>。オピオイド受容体には $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\kappa$ の3種類があり、いずれも鎮痛効果と関わっているが、 $\mu$ は強い報酬、 $\delta$ は弱い報酬、 $\kappa$ は嫌悪を引き起こす<sup>11)</sup>。これらの受容体の遺伝子欠損マウスの解析から、オピオイドの報酬・嫌悪効果と鎮痛効果のいずれにおいても $\mu$ オピオイド受容体が中心的な役割を果たしていることが示唆されている<sup>11,12)</sup>。モルヒネは $\mu$ だけでなく $\delta$ や $\kappa$ オピオイド受容体にも作用するが、 $\mu$ オピオイド受容体がないと報酬効果も鎮痛効果も現れない。選択的 $\delta$

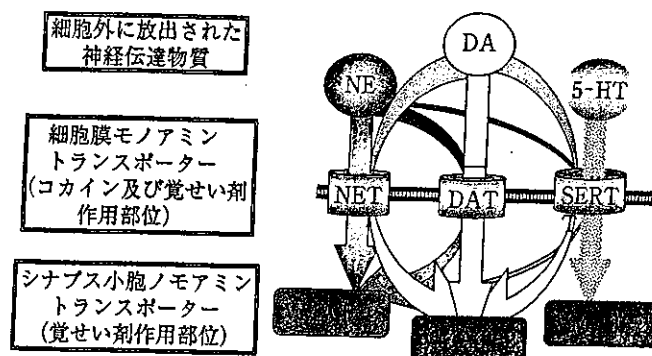


図2 モノアミンとモノアミントランスポーターとの関係

細胞膜に存在する NET, DAT, SERT は互いに類似した構造を持つ。神経終末から放出された個々のモノアミンは、対応するトランスポーターばかりでなく他のトランスポーターによっても取り込まれることによって、神経伝達を終了する。NE: ノルエピネフリン, DA: ドパミン, 5-HT: セロトニン。NET: ノルエピネフリントランスポーター, DAT: ドパミントランスポーター, SERT: セロトニントランスポーター, VMAT-2: シナプス小胞モノアミントランスポーター。

オピオイド受容体作動薬による鎮痛効果も  $\mu$  オピオイド受容体欠損マウスでは顕著に減少している<sup>13)</sup>。しかし、非選択的オピオイド部分作動薬であるブプレノルフィン(商品名: レパタン)に関する最近の研究から、 $\mu$  オピオイド受容体欠損マウスでは、ブプレノルフィンの鎮痛作用は消失しているが、 $\delta$  や  $\kappa$  オピオイド受容体依存性の報酬効果は残存することが明らかになった<sup>14)</sup>。このように、オピオイドの鎮痛効果と報酬効果のいずれにおいても  $\mu$  オピオイド受容体が中心的な役割を果たすことは一連の研究から明白であるが、詳細に調べると鎮痛効果と報酬効果でのメカニズムの違いや、 $\delta$  や  $\kappa$  オピオイド受容体の報酬効果との関わりも明らかになりつつある。

次に、 $\mu$  オピオイド受容体がどのような分子に情報を伝えて快情動を発現させるかが問題であるが、ここでも GIRK チャンネルが重要であることが示唆されている。オピオイド受容体は  $G_{i/o}$  蛋白質を活性化するが、その後、GIRK チャンネルだけでなく、アデニル酸シクラーゼやカルシウムチャンネルなど様々な分子に情報を伝えることが知られている(図1C)。これらの経路の中で、GIRK チャンネルを介した経路はウィーパーミュータントマウスで障害を受けている。ウィーパーミュータントチャンネルは点変異があるために G 蛋白質による制御が効かなくなっているのである。このウィーパーマウスでは、モルヒネや  $\kappa$  オピオイド受容体作動

薬による鎮痛効果が顕著に減弱している(図1D)<sup>15,16)</sup>。また、GIRK2 サブユニット欠損マウスでもオピオイドによる鎮痛効果が消失していることが報告されており<sup>17)</sup>、オピオイドのシグナル伝達で GIRK チャンネルが重要な役割を果たしていると考えられる。

コカインは、細胞膜のモノアミントランスポーター(ドパミントランスポーター、セロトニントランスポーター、ノルエピネフリントランスポーター)を阻害し、遊離モノアミン量を増やすことで薬理作用を発揮する(図2)<sup>1)</sup>。長年にわたる脳内自己刺激試験や行動薬理的な研究から、腹側被蓋野から側坐核、前頭前野にいたる A10 ドパミン神経が快情動発現で中心的役割を果たしていると考えられており、コカインによる報酬効果も主にドパミントランスポーターへの作用で説明されてきた。しかし、ドパミントランスポーター欠損マウスでもコカインの報酬効果が現れることが明らかになり、従来の常識が覆った<sup>18,19)</sup>。そして、ドパミントランスポーターとセロトニントランスポーターの両者とも持たないダブル欠損マウスでは、コカインの報酬効果は消失することが明らかになり<sup>20)</sup>、報酬系におけるセロトニンシステムの重要性に注目が集まっている。マイクロダイアリシス法によってこれらのモノアミントランスポーター欠損マウスにおける遊離ドパミンと遊離セロトニンの動態を調べると、線条体における遊離ドパミ

ン量と報酬効果との密接な関係が明らかになってきた<sup>21)</sup>。

興味深いことに、コカインの報酬効果は $\mu$ オピオイド受容体欠損マウスでも減弱しており<sup>22)</sup>、GIRK2サブユニット、GIRK3サブユニットの欠損マウスでもコカイン自己投与の減弱が報告されている<sup>23)</sup>。オピオイドシステムなどの $G_{i/o}$ 蛋白質を介したシグナル経路がコカインの報酬効果においても密接に関係していると考えられる。

#### 4 覚せい剤

覚せい剤にはメタンフェタミンとアンフェタミンがあり、ほぼ同じ作用機序である<sup>1)</sup>。両者とも細胞膜のモノアミントランスポーターに作用し、モノアミンを細胞外に逆流させ、同時に自身は細胞内に取り込まれてシナプス小胞モノアミントランスポーターの機能を阻害する(図2)。従って、遊離モノアミン量を増加させるので、その薬理作用はコカインと類似している。シナプス小胞モノアミントランスポーターにはコカインは作用しないので覚せい剤に特異的な標的である。このトランスポーターの欠損マウスは胎性致死なのでヘテロ接合型欠損マウスで解析が進められており、覚せい剤による活動量亢進が増強していることなどが明らかになっている<sup>24)</sup>。

覚せい剤やコカインの作用機序で、細胞膜のモノアミントランスポーターが重要であるが、これらのトランスポーターのモノアミン選択性の低さが最近注目されている(図2)。ノルエピネフリントランスポーターはノルエピネフリンとドパミンをほぼ同程度に再取り込みする能力を持っている。特に、A10ドパミン神経の終末が多く存在し、情動と密接に関係している脳領域である前頭前野では、ドパミントランスポーターはほとんど存在せず、代わりにノルエピネフリントランスポーターがドパミンの再取り込みを担っている<sup>25)</sup>。一方、ドパミントランスポーター欠損マウスは注意欠陥多動性障害と類似した表現型を示し、覚せい剤がヒト注意欠陥多動性障害やこのマウスモデルに対して治療効果を発揮するなど<sup>26)</sup>、モノアミンシステムの複雑な関係が情動や精神疾患の基礎に

あることがわかりつつある。モノアミントランスポーターの低いモノアミン選択性がこれらの複雑な関係をつくりだす一つの原因になっているようである。

#### 5 依存性薬物による報酬効果の神経回路メカニズム

長年にわたる行動薬理学的研究から、A10ドパミン神経が報酬系で中心的な役割を果たしていることが示されている<sup>1)</sup>。Wiseらは、全ての依存性薬物は、最終的にA10神経を活性化して側坐核にドパミンが作用することにより報酬効果が生み出されると考えている<sup>27)</sup>。コカインや覚せい剤の場合は、遊離ドパミン量が増えることで説明される。オピオイドやエタノールの場合は、腹側被蓋野のドパミンニューロンを抑制しているニューロンを抑制するために、脱抑制によりドパミンニューロンが活性化するという仮説である。一方、Steinらは、快情動は多様であり、異なるメカニズムが異なる快情動を発現させると考えている<sup>28)</sup>。オピオイドではゆったりした快感、ドパミンでは興奮性の快感が生じることなど、薬物によって異なる快情動が現れることはよく知られており、快を一次的に理解することは難しいと考えられる。しかし、ドパミン非依存的なオピオイドやエタノールによる快情動発現メカニズムは、有力な仮説すら未だに提案されていない<sup>29)</sup>。

#### おわりに

幸福論など哲学的あるいは宗教的に解釈されてきた情動について、分子レベルで研究し理解するためには、依存性薬物の作用機序の研究が極めて有力であると考えられる。一方、薬物依存問題は深刻な社会問題でもある<sup>30)</sup>。世界中でアンフェタミンタイプの精神刺激薬の乱用者は3000万人、コカイン乱用者は1300万人にのぼる。日本でも覚せい剤取締法違反者は、窃盗なども含む全ての受刑者の内で3分の1を占めている。依存性薬物は、通り魔などの凶悪な犯罪の引き金になっており、暴力団の資金源でもある。精神医療現場では、薬物依存に伴う幻覚や妄想の治療に追われており、

依存の元である渴望感の把握や治療についてはほとんどなされていない。薬物依存の研究, 特に薬物に対する嗜好性や渴望感に関する研究は, 快情動発現メカニズムの解明と同時に深刻な社会問題の解決にも繋がると期待できる。

薬物依存の脳内メカニズムに関する研究成果を臨床研究に応用するためには, 依存重症度や渴望感, 再使用危険度を客観的に把握する評価系が必要である。最近われわれは, 欧米で広く用いられている評価尺度である Addiction Severity Index (ASI) を日本に導入した(日本語版 ASI は <http://www.prit.go.jp/Ja/Molecpsy/asi-j.html> で無償ダウンロード可)。また, 渴望感と再使用危険度を評価するためのオリジナルな尺度を開発中である。このような客観的な尺度を用いることで, 基礎研究から示唆される有効な治療法を評価し, 薬物依存治療の改善に繋げることが期待される。特に, 渴望感制御方法の開発によって薬物依存問題が根本的に解決することが望まれる。逆に, このような薬物依存患者における臨床研究での成果は, 分子レベル, 動物レベルでの情動研究の道しるべとなる。基礎研究と臨床研究の統合的な推進により, 快情動の研究が相乗的に発展すると期待される。

#### ●文献

- 1) Jerrold SM, Linda FQ : Psychopharmacology : Drugs, the Brain, and Behavior, Sinauer Associates, Inc., Sunderland, 2004
- 2) Narahashi T, Kuriyama K, Illes P et al : *Alcohol Clin Exp Res* 5 : 182-188, 2001
- 3) Kobayashi T, Ikeda K, Kojima H et al : *Nat Neurosci* 2 : 1091-1097, 1999
- 4) Lewohl JM, Wilson WR, Mayfield RD et al : *Nat Neurosci* 2 : 1084-1090, 1999
- 5) Roberts AJ, McDonald JS, Heyser CJ et al : *J Pharmacol Exp Ther* 293 : 1002-1008, 2000
- 6) Phillips TJ, Brown KJ, Burkhardt-Kasch S et al : *Nat Neurosci* 1 : 610-615, 1998
- 7) Wang L, Liu J, Harvey-White J et al : *Proc Natl Acad Sci USA* 100 : 1393-1398, 2003
- 8) Yao L, Arolfo MP, Dohrman DP et al : *Cell* 109 : 733-743, 2002
- 9) Blednov YA, Stoffel M, Chang SR et al : *J Pharmacol Exp Ther* 298 : 521-530, 2001
- 10) Hill KG, Alva H, Blednov YA et al : *Psychopharmacology* 169 : 108-114, 2003
- 11) Kieffer BL : *Trends Pharmacol Sci* 20 : 19-26, 1999
- 12) 曾良一郎, 池田和隆 : 遺伝子欠損マウスを含む動物個体レベルでのオピオイドの作用機序, 鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会, オピオイド治療課題と新潮流, pp 77-84, エルゼビア・サイエンス株式会社ミクス, 東京, 2001
- 13) Sora I, Funada M, Uhl GR : *Eur J Pharmacol* 324 : R1-2, 1997
- 14) Ide S, Minami M, Satoh M et al : *Neuropsychopharmacology* 29 : 1656-1663, 2004
- 15) Ikeda K, Kobayashi T, Kumanishi T et al : *Neurosci Res* 38 : 111-114, 2000
- 16) Ikeda K, Kobayashi T, Kumanishi T et al : *Neurosci Res* 44 : 121-131, 2002
- 17) Blednov YA, Stoffel M, Alva H : *Proc Natl Acad Sci USA* 100 : 277-282, 2003
- 18) Sora I, Wichems C, Takahashi N et al : *Proc Natl Acad Sci USA* 95 : 7699-7704, 1998
- 19) Rocha BA, Fumagalli F, Gainetdinov RR et al : *Nat Neurosci* 1 : 132-137, 1998, Erratum in : *Nat Neurosci* : 1 : 330, 1998
- 20) Sora I, Hall FS, Andrews AM et al : *Proc Natl Acad Sci USA* 98 : 5300-5305, 2001
- 21) Shen HW, Hagino Y, Kobayashi H et al : *Neuropsychopharmacology* 29 : 1790-1799, 2004
- 22) Hall FS, Goeb M, Li XF et al : *Brain Res Mol Brain Res* 121 : 123-130, 2004
- 23) Morgan AD, Carroll ME, Loth AK et al : *Neuropsychopharmacology* 28 : 932-938, 2003
- 24) Takahashi N, Miner LL, Sora I et al : *Proc Natl Acad Sci USA* 94 : 9938-9943, 1997
- 25) Moron JA, Brockington A, Wise RA et al : *J Neurosci* 22 : 389-395, 2002
- 26) Gainetdinov RR, Wetsel WC, Jones SR et al : *Science* 283 : 397-401, 1999
- 27) Wise RA : *Annu Rev Neurosci* 19 : 319-340, 1996
- 28) Belluzzi JD, Stein L : *Nature* 266 : 556-558, 1977
- 29) 池田和隆 : 脳の科学 25 : 287-290, 2003
- 30) 池田和隆, 山本秀子, 高松幸雄・他 : 精神医学 46 : 893-898, 2004



## 報酬効果と鎮痛効果の異なる作用機序

井手聡一郎<sup>1),2)</sup>, 南 雅文<sup>3)</sup>, 佐藤 公道<sup>4)</sup>, 曾良 一郎<sup>1),5)</sup>, 池田 和隆<sup>1)</sup>

要約：近年、疼痛緩和ケアが重視される中で、情動が病態や治療に与える影響が注目されている。オピオイド神経系は、情動の中でも快と痛みに深く関係しており、その作動薬であるモルヒネなど麻薬性鎮痛薬は有用な鎮痛効果をもたらす。また、痛みを感じている状況下では依存が形成されないことなどから、オピオイドの快と鎮痛作用が分離出来る可能性が示唆されている。近年、ノックアウトマウスを用いた実験などでは、麻薬性鎮痛薬の主たる作用部位である $\mu$ オピオイド受容体が、モルヒネを始めとした多くの麻薬性鎮痛薬の鎮痛効果、報酬効果において中心的な役割を果たすことが示されてきた。しかし、オピオイド鎮痛薬の一つであるブプレノルフィンでは、 $\mu$ オピオイド受容体が欠損すると、鎮痛効果は完全に消失するが、報酬効果は残存することが明らかになった。オピオイドによる快と鎮痛発生機構はやはり一部異なると考えられる。また、アルコールや覚醒剤の報酬効果と鎮痛効果においてもメカニズムの違いが明らかになりつつある。快と痛みの詳細なメカニズムの解明は、Quality of Life (QOL) の向上をもたらすと考えられ、今後さらなる研究が期待される。

## 1. はじめに

喜怒哀楽や快・不快を始めとする情動は、外界からの刺激に応じて適切に行動を変化させる脳のメカニズムであり、自己および種族の生存・維持に必要不可欠

なヒトにとって本質的な精神機能の一つである。また、痛みは重要な警告シグナルであると同時に不快な情動を引き起こす。ヒトに限らず動物も、不快(罰)を避け、快(報酬)を求めるために行動する。情動と痛みの発生・制御の分子メカニズムを研究することは、近年社会的に注目をされている Quality of Life (QOL) の向上に直結するものである。

これまでに分子生物学の発展・応用により、多くの神経伝達物質による様々な神経情報伝達機構や遺伝子メカニズム等が解明され、情動や痛みに関与する分子機構もまた少しずつ明らかにされてきている。ここでは、情動の中でも快と痛みに注目し、それら両方に影響を与えるオピオイドを中心に、著者の最近の知見を交え概説する。

## 2. オピオイドと痛みと快

痛みは、末梢の侵害受容器により感知され、その刺激は一次感覚神経を介して脊髄後角に投射され、さらに脊髄を上行し、脳幹に至り、さらに大脳知覚領を始めとする脳内の様々な部位に情報を伝達し、痛みの認識、識別とそれに伴う不快感に代表される情動反応を発現させる。痛みに対する生体の防御反応の一つとして、この上行性痛覚伝達路を遮断する機構が大きな役割を果たしている。また、脳幹部に起出し脊髄後角に投射するアドレナリン神経やセロトニン神経などの下行性抑制系の鎮痛機序も存在する。脳内麻薬とも言わ

キーワード：オピオイド受容体、ノックアウトマウス、ブプレノルフィン、鎮痛、依存

<sup>1)</sup>財団法人京都医学研究機構 東京都精神医学総合研究所 分子精神医学研究部門 (〒156-8585 東京都世田谷区上北沢 2-1-8) e-mail: ikedak@prit.go.jp

<sup>2)</sup>広島国際大学 薬学部薬学科 神経薬理学教室 (〒737-0112 広島県呉市広古新開 5-1-1) e-mail: s-ide@ps.hirokoku-u.ac.jp

<sup>3)</sup>京都大学大学院 薬学研究科 生体機能解析学分野 (〒606-8501 京都府京都市左京区吉田下阿達町 46-29) e-mail: mminami@pharm.kyoto-u.ac.jp

<sup>4)</sup>奈良先端科学技術大学院大学 監事 (〒630-0192 奈良県生駒市高山町 8916-5) e-mail: m-satoh@ad.naist.jp

<sup>5)</sup>東北大学大学院 医学系研究科 精神神経生物学分野 (〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1 番 1 号) e-mail: isora@mail.tains.tohoku.ac.jp

原稿受領日：2004年9月7日、編集委員会依頼原稿

Title: Distinct mechanisms underlying pleasure and analgesia

Author: Soichiro Ide, Masabumi Minami, Masamichi Satoh, Ichiro Sora, Kazutaka Ikeda

れる内因性のオピオイドペプチドやモルヒネなどの麻薬性鎮痛薬は、この上行性痛覚伝達路を遮断し、下行性抑制系を賦活することで、その鎮痛作用の一部を発現する。すなわち、痛みという感覚刺激そのものと不快方向の情動の両者を抑える作用を有している。一方、痛みを感じていない状況下では、麻薬性鎮痛薬は快方向の情動を引き起こす作用を有し、精神依存・身体依存を形成する。依存性は麻薬性鎮痛薬の深刻な副作用であるが、特に日本においては、依存性の負のイメージが極端に強く、患者のみならず一部の医療従事者においても麻薬性鎮痛薬を避ける傾向がある。これは日本において、WHO方式のがん疼痛治療法に沿った適切な麻薬性鎮痛薬の使用法が十分に普及しない原因の一つとなっている。しかしながら、この副作用の一つである依存性に関しては、疼痛存在下では治療における必要量の使用においてはほとんど問題ないことが、臨床および実験動物を用いた基礎研究からも明らかにされつつある(1,2)。オピオイドによる鎮痛と快とを分離することが可能なものかもしれない。

オピオイド系は、内因性オピオイドペプチドファミリーと $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\kappa$ と名付けられた3種の受容体サブタイプとから成り立ち、鎮痛・報酬をはじめとして広範な生理機能の調節に関わっている(3,4)。オピオイドの作用メカニズムの解明は、遺伝子クローニングを用いてオピオイド受容体を自在に発現させることにより、受容体作動薬・拮抗薬のみを用いた従来の薬理学的手法から長足の進歩を遂げてきた。さらに個体レベルでの遺伝子組み換えが可能となり、培養細胞上では困難であった生体内でのオピオイド受容体の役割が一層明らかになりつつある。ここではまず、モルヒネやフェンタニルといった麻薬性鎮痛薬の主たる作用部位である $\mu$ オピオイド受容体の遺伝子を欠損させたノックアウトマウスを用いた研究結果を紹介したい。

### 3. オピオイドによる鎮痛効果、報酬効果のメカニズム

1990年代後半、著者らを含めた複数の研究室で $\mu$ オピオイド受容体ノックアウト(MOR-KO)マウスが作製され、様々なオピオイド性鎮痛薬の作用機序の解明に役立てられている(5-9)。

モルヒネは $\mu$ オピオイド受容体に対して高い結合親和性を有するが、 $\delta$ および $\kappa$ オピオイド受容体に対しても中程度の結合親和性を有するため、 $\mu$ だけではなく $\delta$ および $\kappa$ オピオイド受容体を介して鎮痛効果並びに他の副作用を発現していると推測されていた。しかしながら、我々はホモ型 MOR-KO マウスにおいてモ

ルヒネによる鎮痛効果および報酬効果が完全に消失していることを明らかにした(10)。さらに興味深いことに、ヘテロ MOR-KO マウスにおいては、モルヒネの鎮痛効果および報酬効果は共に野生型マウスの半分程度にまで有意に減弱しているが、モルヒネ慢性処置時の耐性形成および退薬症状ではヘテロ MOR-KO マウスと野生型マウスの間で有意な差は見られなかった(10)。このことは、モルヒネの各種薬理作用発現において、 $\mu$ オピオイド受容体はそれぞれ異なる程度で関与していることを示している。しかしながら、モルヒネの鎮痛効果と報酬効果は共に $\mu$ オピオイド受容体に完全に依存していると言える。

一方、ブプレノルフィン(商品名:レペタン)は長時間持続型の、非選択的オピオイド受容体部分アゴニストであり、疼痛緩和治療および薬物依存の治療に広く用いられている。また、ブプレノルフィンは国内では麻薬指定を受けておらず、向精神薬として扱われている。これまで、ブプレノルフィンの鎮痛効果は、様々な選択的アンタゴニストを用いた薬理学的実験より、 $\mu$ 、 $\delta$ および $\kappa$ オピオイド受容体のそれぞれを介して発現していると報告されていたが、 $\delta$ および $\kappa$ オピオイド受容体の関与に関しては、矛盾する結果も報告されており、詳細は明らかとされていなかった(11-17)。また、ブプレノルフィンは、ヘロインなどのオピオイドに対する依存患者の治療にも用いられているが、自身も依存性を有する薬物であり、その詳細な作用機構も明らかとされていなかった(18-21)。そこで、著者らが作製した MOR-KO マウス(6)を用いて、ブプレノルフィンの薬理作用の解析を行った(22)。ブプレノルフィンによる鎮痛効果は、Tail-flick 法並びに Hot-plate 法において、 $\mu$ オピオイド受容体遺伝子量に有意に依存し、ホモ型 MOR-KO マウスにおいては完全に消失していた(図 1a)。この結果は、ブプレノルフィンによる抗熱的侵害受容作用が、異なるラインの $\mu$ オピオイド受容体ホモ型ノックアウトマウスでの Tail-flick 試験においても消失したという、Lutfy らの最近の報告と一致する(23)。これらの知見から、ブプレノルフィンによる抗熱的侵害受容作用では、 $\mu$ オピオイド受容体が中心的な役割を果たしていることが示唆される。また、ブプレノルフィンと同様の結合特性を示すペンタゾシンやブトルファノールなどの他の拮抗性鎮痛薬も、その鎮痛作用の発現に $\mu$ オピオイド受容体が中心的な役割を果たしている可能性が考えられる。

一方、ブプレノルフィンの条件付け場所嗜好性試験では、さらに興味のある結果が示された。ブプレノル

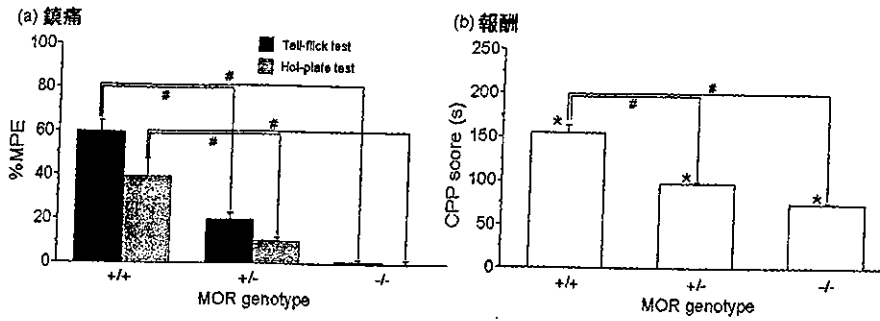


図1 野生型、ヘテロ型並びにホモ型の MOR-KO マウスにおけるブプレノルフィン (3.0 mg/kg, s.c) の作用 (a) ブプレノルフィンの鎮痛効果. ブプレノルフィン投与により, 野生型 (+/+), ヘテロ型 (+/-) 並びにホモ型 (-/-) の MOR-KO マウスにおいて, Tail-flick 法 (■) および Hot-plate 法 (●) 共に %MPE に有意な変化を生じた. # 野生型マウスと比較して有意な差が見られる ( $P < 0.05$ ) (b) ブプレノルフィンの報酬効果. 野生型 (+/+), ヘテロ型 (+/-) 並びにホモ型 (-/-) の MOR-KO マウスにおける CPP scores を示す. # 野生型マウスと比較して有意な差が見られる ( $P < 0.05$ ). n.s., 有意差無し. \* ブプレノルフィンによる条件付けの前後で, 条件付けした compartment における滞在時間が有意に変化している ( $P < 0.05$ ).

フィンの報酬効果は, 鎮痛作用と同様に,  $\mu$  オピオイド受容体の遺伝子量に有意に依存したが, ホモ型 MOR-KO マウスにおいても, 依然として有意な報酬効果が見られることが明らかとなった (図 1b). この結果は, ホモ型 MOR-KO マウスにおいて, モルヒネによる場所嗜好性が完全に消失すること (8, 10) と対照的であった. さらに, このホモ型 MOR-KO マウスにおいて見られるブプレノルフィンの報酬効果は, ブプレノルフィンによる場所条件付けにおいて, 非選択的なオピオイド受容体拮抗薬のナロキソンを前処置することによって, 完全に消失していたため,  $\delta$  および  $\kappa$  オピオイド受容体の関与が示唆された (22). また, 選択的  $\delta$  オピオイド受容体拮抗薬ナルトリンドール, 並びに選択的  $\kappa$  オピオイド受容体拮抗薬ノルビナルトルフィミン (norBNI) の前処置により, いずれもホモ型 MOR-KO マウスにおいて見られるブプレノルフィンの報酬効果を減弱させる傾向が見られた (22). これより, 両オピオイド受容体サブタイプが共にブプレノルフィンの報酬効果に関与していることが明らかとなった.

これまでに, 野生型マウスでの実験において, 選択的  $\kappa$  オピオイド受容体作動薬の処置では, 条件付け場所嫌悪性が誘発されるのに対して (24, 25), 選択的  $\delta$  オピオイド受容体作動薬の処置では, 条件付け場所嗜好性が誘発されること (26) が報告されている. さらに,  $\kappa$  オピオイド受容体拮抗薬により, 野生型ラットにおいて場所嗜好性が誘発されることも報告されており (27), 内因性の  $\kappa$  オピオイド受容体ペプチドであるダイノルフィンによる, 嫌悪ないし嗜好を弱めるような, 情動系に対する恒常的な作用の存在が示唆されている. ブプレノルフィンは,  $\mu$ ,  $\delta$  および  $\kappa$  オピオイド受容

体に対して部分作動薬として作用し (22), フルアゴニストの作用に対しては拮抗する. したがって, ブプレノルフィンは,  $\mu$  および  $\delta$  オピオイド受容体を活性化し,  $\kappa$  オピオイド受容体を部分的に阻害することで, 報酬効果を発現していることが考えられる.

著者らの実験結果とこれまでの知見は, オピオイドによる抗熱的侵害受容作用は主に  $\mu$  オピオイド受容体を介して発現しているが, 報酬効果は薬物によって異なり, 特にブプレノルフィンでは,  $\mu$  だけでなく  $\delta$  および  $\kappa$  オピオイド受容体もそれぞれ関与していることを示しており, オピオイドによる鎮痛と快の発生機構が一部異なることを示唆している.

#### 4. オピオイド神経系の間接的な鎮痛・報酬作用機序

さらに最近では, アルコールや麻薬性鎮痛薬以外の薬物に対する依存や精神疾患の一部にも  $\mu$  オピオイド受容体の関与が知られてきている (28-33). ここでは, アルコールおよび精神刺激薬による鎮痛や報酬効果における, GIRK チャネルおよびドパミン神経系に関する報告を紹介する.

##### 1) GIRK チャネル

飲酒は快にも鎮痛にも関与するが, その作用機序は未だ不明な点が多い. しかしながら最近著者らは, その作用機序の一つとして, 内向き整流性の  $K^+$  チャネルファミリーに分類される GIRK チャネル (G protein-activated inwardly rectifying potassium channel) が, エタノールの直接作用により開口することを見出した (34). また, 一方でこの GIRK チャネルは, モルヒネなどオピオイドによるオピオイド受容体刺激により活性化される抑制性 GTP 結合タンパ

ク質 (Gi/o) を介して開口が促進されることも明らかにされている (35). この GIRK チャンネルに変異を有し, エタノールによる直接作用や G タンパク質による活性化を受けることが出来ず, GIRK チャンネルの開口が不十分であるウィーバーミュータントマウスでは, エタノールによる鎮痛効果は認められず (34), またモルヒネによる鎮痛効果にも減弱が見られた (35). このことは, エタノールによる鎮痛作用は GIRK チャンネルへの直接作用が関与し, オピオイドによる鎮痛作用の一部には  $\mu$  オピオイド受容体の活性化に伴う GIRK チャンネルの作用が関与していることを示している (36). 一方で著者らは, 野生型マウスにおいてみられるエタノールの報酬効果が, MOR-KO マウスにおいては減弱していることも見出した (32). エタノールの報酬効果が, 鎮痛作用で考えられているオピオイド受容体下流での GIRK チャンネルの作用とは異なり, 上流の  $\mu$  オピオイド受容体によって影響を受けていることは興味深い. これらのことから, エタノールによる鎮痛効果および報酬効果においても,  $\mu$  オピオイド受容体がそれぞれ異なるメカニズムで影響を与えている可能性が示唆される.

## 2) ドパミン神経系

日本国内で最も乱用者が多い精神刺激薬であるメタンフェタミンは, ドパミン神経のシナプス終末においてドパミントランスポーターに働きシナプス間隙へのドパミン遊離を惹起し, シナプス間隙のドパミン濃度を上昇させることで, ドパミン神経系を活性化すると考えられている (37). 著者らは精神刺激薬の一つであるコカインの報酬効果が MOR-KO マウスにおいて減弱していることを報告した (33). さらに, 著者らは,  $\mu$  オピオイド受容体の遺伝子多型の一部が, メタンフェタミン依存並びに覚醒剤精神病発病脆弱性と有意な相関性を示すことを報告した (38). メタンフェタミンによる快方向への情動に対して  $\mu$  オピオイド受容体がなんらかの調節機構を有しているのかもしれない.

これまでの様々な薬理学的研究からも, 鎮痛や報酬効果においてドパミン神経系とオピオイド神経系が相互作用していることが示唆されている (39-42). 例えば, ドパミン神経の持続的な活性化により, シナプス間隙における内因性エンケファリン類の量の減少や  $\mu$  オピオイド受容体発現量の増加が引き起こされることが報告されている (42). また, ドパミン D2 受容体のノックアウトマウスにおいてはモルヒネの報酬効果が消失しているが (39), モルヒネによる鎮痛作用は増強している (41). さらに, カテコラミンの主要な代謝酵素の1つである COMT 遺伝子上の機能的な遺伝子多

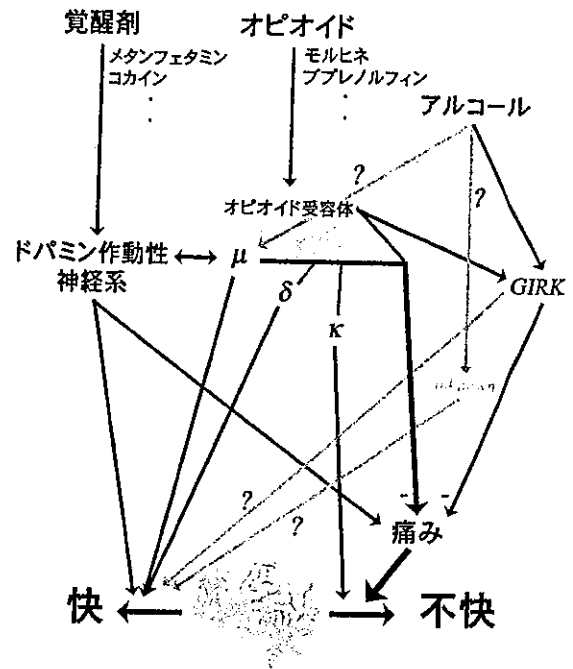


図2 推測される痛みと快・不快に関与するメカニズム

型が, 痛みに対する応答を変化させることも報告されている (43). これらの知見は, オピオイド神経系とドパミン神経系の間で, 疼痛および快の情動に関して, それぞれ両方向性の調節機構が存在していることを示唆している.

## 5. 結語

以上, オピオイドとそれに関与する作用機構を中心として, 快と鎮痛のメカニズムの違いを述べた. 図2に示すように, オピオイドはそれ自身が快および不快の方向に情動を引き起こす. また, その鎮痛作用によって, 痛みという不快を抑制することで快の方向に情動を導く. 痛みは不快な情動を引き起こすことでその要因から逃れようとする行動を, 快の情動は報酬を求めようとする行動を, それぞれ引き起こしている点で, 共に生体の行動生起率を制御していると言える. 今回取り上げたオピオイド系は, この両者の制御に関与しているが, そのメカニズムは異なると考えられる. また, これらの制御は, 今回取り上げたオピオイド系のみならず様々な神経系および外的要因の調節を受けており, さらに多くの未解明な領域が存在すると考えられる. 快と痛みの詳細なメカニズムの解明は, QOLの向上をもたらすと考えられ, 今後さらなる研究が期待される.

## 文 献

- 1) Suzuki T, et al. Life Sci. 1996;59(19):1667-1674.
- 2) Vaccarino AL, et al. Brain Res. 1993;627(2):287-290.
- 3) 佐藤公道. 蛋白質・核酸・酵素. 1999;44(9):1360-1368.
- 4) Uhl GR, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 1999;96(14):7752-7755.
- 5) Tian M, et al. J Exp Med. 1997;185(8):1517-1522.
- 6) Sora I, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 1997;94(4):1544-1549.
- 7) Schuller AG, et al. Nat Neurosci. 1999;2(2):151-156.
- 8) Matthes HW, et al. Nature. 1996;383(6603):819-823.
- 9) Loh HH, et al. Brain Res Mol Brain Res. 1998;54(2):321-326.
- 10) Sora I, et al. Neuropsychopharmacology. 2001;25(1):41-54.
- 11) Cowan A, et al. Br J Pharmacol. 1977;60(4):537-545.
- 12) Kamei J, et al. Life Sci. 1995;56(15):PL285-290.
- 13) Kamei J, et al. Life Sci. 1997;60(22):PL 333-337.
- 14) Leander JD. Eur J Pharmacol. 1988;151(3):457-461.
- 15) Tejwani GA, et al. Anesth Analg. 2002;94(6):1542-1546.
- 16) Neilan CL, et al. Br J Pharmacol. 1999;128(3):556-562.
- 17) Pick CG, et al. Brain Res. 1997;744(1):41-46.
- 18) Cheskin LJ, et al. Drug Alcohol Depend. 1994;36(2):115-121.
- 19) Lintzeris N, et al. Addiction. 2002;97(11):1395-1404.
- 20) Mello NK, et al. Drug Alcohol Depend. 1998;21(2):81-97.
- 21) Winger G, et al. Drug Alcohol Depend. 2001;62(3):181-189.
- 22) Ide S, et al. Neuropsychopharmacology. 2004;29:1656-1663.
- 23) Lutfy K, et al. J Neurosci. 2003;23(32):10331-10337.
- 24) Funada M, et al. Neuropharmacology. 1993;32(12):1315-1323.
- 25) Sante AB, et al. Behav Pharmacol. 2000;11(7-8):583-589.
- 26) Longoni R, et al. Behav Pharmacol. 1998;9(1):9-14.
- 27) Iwamoto ET. Alcohol Drug Res. 1985;6(5):327-339.
- 28) Lichtman AH, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2001;298(3):1007-1014.
- 29) Becker A, et al. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2002;365(4):296-302.
- 30) Berrendero F, et al. J Neurosci. 2002;22(24):10935-10940.
- 31) Contarino A, et al. Eur J Pharmacol. 2002;446(1-3):103-109.
- 32) Hall FS, et al. Psychopharmacology (Berl). 2001;154(1):43-49.
- 33) Hall FS, et al. Brain Res Mol Brain Res. 2004;121(1-2):123-130.
- 34) Kobayashi T, et al. Nat Neurosci. 1999;2(12):1091-1097.
- 35) Ikeda K, et al. Neurosci Res. 2000;38(1):113-116.
- 36) Ikeda K, et al. Neurosci Res. 2002;44(2):121-131.
- 37) Uhl GR, et al. FASEB J. 2000;14(15):2459-2465.
- 38) Ide S, et al. Ann N Y Acad Sci. 2004;1025:316-324.
- 39) Smith JW, et al. Neuroscience. 2002;113(4):755-765.
- 40) Rouge-Pont F, et al. J Neurosci. 2002;22(8):3293-3301.
- 41) King MA, et al. J Neurosci. 2001;21(19):7788-7792.
- 42) Steiner H, et al. Exp Brain Res. 1998;123(1-2):60-76.
- 43) Zubieta JK, et al. Science. 2003;299(5610):1240-1243.

## 著者プロフィール

## 井手聡一郎 (いで そういちろう)

広島国際大学薬学部薬学科 神経薬理学教室, 助手, 博士(薬学).

◇1999年京都大学薬学部卒業, '01年より(勸)東京都医学研究機構 東京都精神医学総合研究所派遣研究員 ('04年度より現在まで研究生), '04年京都大学大学院薬学研究科博士課程後期修了, 同年4月より現職. ◇研究テーマ: オピオイドと情動・ストレス ◇趣味: 釣り, スキー, 油彩, 絵画鑑賞, 学術系イラスト作製. ◇著書: オピオイド研究の進歩と展望 (ネオメディカル: 共著).



## 南 雅文 (みなみ まさぶみ)

## 佐藤 公道 (さとう まさみち)

詳細は本誌本号の前の総説をご覧ください.

詳細は本誌本号の前の総説をご覧ください.

## 曾良 一郎 (そら いちろう)

東北大学大学院医学系研究科 神経・感覚器病態学講座 精神・神経生物学分野, 教授, 医学博士

◇1986年岡山大学大学院医学研究科(神経精神医学専攻)博士課程修了, '96年米国立衛生研究所(NIH)付属薬物依存研究所分子遺伝学研究室長, '02年東北大学大学院医学系研究科神経感覚器病態学講座精神神経生物学分野教授.

◇研究テーマ: 薬物依存や機能的な精神疾患の遺伝子改変動物モデルを用いた分子遺伝学的研究.

◇趣味: 映画鑑賞, 旅行. isora@mail.tains.tohoku.ac.jp



## 池田 和隆 (いけだ かずたか)

東京都精神医学総合研究所分子精神医学部門・部門長(副参事研究員), 博士(医学).

◇1995年新潟大学大学院医学研究科(神経病理学専攻)博士課程修了, '95年理化学研究所研究員, '00年東京都精神医学総合研究所分子精神医学部門主任研究員, '03年より現職. ◇研究テーマ: 快情動発現の分子メカニズムに関する研究. ◇趣味: 旅行, 散歩, テニス.



## 遺伝子と行動<sup>1)</sup>

— 遺伝子変異マウスの情動行動 —

池田 和隆<sup>2)</sup>, 高松 幸雄

財団法人東京都医学研究機構・東京都精神医学総合研究所・分子精神医学研究部門

〒156-8585 東京都世田谷区上北沢2-1-8

Genes and behaviors: Emotional behaviors in mutant mice<sup>1)</sup>

Kazutaka IKEDA<sup>2)</sup>, Yukio TAKAMATSU

Department of Molecular Psychiatry, Tokyo Institute of Psychiatry

2-1-8 Kamikitazawa, Setagaya-ku, Tokyo, 156-8585 Japan

Genes as well as environment affect our behaviors. Recent progress in genome science has provided a number of useful tools for revealing the relationship between genes and behaviors. Especially, a variety of gene-altered animals have contributed to our better understanding of the genetic mechanisms underlying behaviors. In this review article, 3 examples mainly found in our studies are introduced as follows: 1) attention deficit hyperactive disorder (ADHD) and the dopamine transporter (DAT) gene, 2) pleasure and the DAT and  $\mu$ -opioid receptor (MOR) genes, 3) analgesia and the MOR and G protein-activated inwardly rectifying potassium (GIRK) channel genes. These examples suggest that behavioral analyses would be the key steps in revealing the relationship between genes and mind.

Key words: gene, animal model, ADHD, Pleasure, analgesia

### 第1章：遺伝子から行動へ

#### 1-1. リバースジェネティクス

親子兄弟が似た行動パターンをとることや、環境によらずに一定の行動が現れることから、遺伝子が行動に大きく影響することは容易に想像がつ

く。それでは、どのような行動がどのような遺伝子によって制御されているのだろうか。従来の遺伝学では、遺伝的に特異的な行動や形態を示すヒトや動物に注目して、その遺伝要因を探してきた。このような「行動から遺伝子へ」向かう解明の方向に対して、最近ではゲノム科学の急速な進展により「遺伝子から行動へ」向かうリバースジェネティク

受稿2004年6月10日, 受理2004年8月11日

1) 本稿は日本行動科学学会第20回ウィンターカンファレンス(2004年3月7-8日, 野沢温泉)でのミッドナイトレクチャー「遺伝子と行動」(企画・大会委員長: 広島修道大学・獅々見照, 司会: 専修大学・廣中直行)において発表したものをまとめたものである。

2) E-mail: ikedak@prit.go.jp

ス (reverse genetics) と呼ばれる研究方法が登場してきた (榊・小原, 2001)。つまり, 遺伝子に人工的な変異を加えて個体の行動を解析することで, 遺伝子と行動との関係を明らかにする手法である。

### 1-2. 遺伝子変異動物

遺伝子変異動物はいろいろな方法によって作られている (Figure 1)。遺伝子は複製されるときに頻度は低いが一定の割合で変異を起こす。つまり交配を繰り返しているだけで自然に突然変異動物が生まれてくる。運動失調を示すマウス系統や, ナルコレプシー (narcolepsy) を起こす犬の系統など, 数多くの突然変異動物系統が樹立されている。薬剤や放射線などによって突然変異を高頻度で誘発させることもできる。また, 近年の胚操作技術の進歩により, 外来の遺伝子を生来の遺伝子内に組み込むことが可能になった。外来遺伝子を受精卵の核内に注入すると, その外来遺伝子が生来の遺伝子の適当なところにランダムに入り込む。その入り込んだ外来遺伝子を持つ細胞が生殖細胞に分化すれば, あとは交配によって外来遺伝子を子孫に伝えることができる。胚操作技術はマウスで進んでおり, 1割程度の確率でトランスジェニックマウス (transgenic mouse) が得られる。この方法により, 特定の遺伝子がコードする蛋白質を個体内で過剰に発現させることができる。次に, ノックアウトマウス (knockout mouse) は, 胚性幹細胞 (個体を作る全ての細胞に分化することができる

細胞) の取扱技術の進歩と, 相同組み換え (似た塩基配列をもつ2本のDNAがあると, 極低頻度ではあるがその2本のDNAが置き換わることがある) という現象を利用して, 特定の遺伝子を欠損させたマウスである。さらに最近では, このような方法を応用して, 特定の遺伝子の配列を改変して異なる機能の遺伝子に置き換えたマウス (ノックインマウス: knockin mouse) や, 時期特異的あるいは部位特異的に遺伝子を発現させたり欠損させる次世代型ノックアウトマウス, 特定の種類の細胞だけを除去したマウスなどの作成が可能になっている。このような, 交配や突然変異誘導法によるランダムな遺伝子変異動物, トランスジェニックマウス, ノックアウトマウス, ノックインマウス, 次世代型ノックアウトマウスを用いることで, 遺伝子と行動との関係をより詳細に明らかにできる。以下に, 遺伝子改変動物の行動解析について, 筆者らの研究を例に紹介する。

## 第2章: ADHDとDAT遺伝子

### 2-1. ADHDとドーパミンシステム

注意欠陥多動性障害 (ADHD: Attention Deficit Hyperactive Disorder) は, 児童の3~5%で見られ, 学級崩壊との関連などで近年注目されている。遺伝要因があることは示唆されているが, 明確な原因遺伝子は特定されていない。多くのモデル動物が知られており, その中でドーパミントランスポーター (DAT: dopamine transporter) 遺伝子欠損 (KO) マウス (Giros et al., 1996, Sora et al., 1998) は特に特徴的なADHD様の行動を示す。

DATは, ドーパミン神経の終末にあり, 放出されたドーパミンの再取り込みを行う装置である。DATが働かないと, ドーパミン神経伝達が亢進し, 意欲, 覚醒, 注意, 欲求, 運動などに影響する。DATは, ADHDの治療で広く用いられているリタリン (ritalin) (メチルフェニデート: methylphenidate) の生体内標的でもある。リタリンはコカインや覚醒剤と類似の作用を持ち, 通常は多動を引き起こす。しかし, ADHD児では多動にするどころか, 逆に多動を抑えることから, 逆説的効果 (paradoxical calming effect) と呼ばれている。

#### 遺伝子変異動物の種類

1. 天然の突然変異マウス  
人為的な遺伝子操作を受けずに, 遺伝子に突然変異を起こしたマウス。
2. 変異誘発による突然変異動物  
薬剤や放射線によって, 遺伝子に突然変異を起こさせたマウス。
3. トランスジェニックマウス (外来遺伝子挿入)  
外来遺伝子を染色体にランダムに導入し, その遺伝子がコードするタンパク質を過剰に発現させたマウス。
4. ノックアウトマウス  
特定の遺伝子の配列を変えて, その遺伝子の機能を欠損させたマウス。
5. ノックインマウス  
外来性あるいは合成した塩基配列を特定の遺伝子に導入し, 異なる機能の遺伝子に置き換えたマウス。
6. 次世代型ノックアウトマウス  
脳の発達における特定の時期, あるいは, 特定の脳の領域においてある遺伝子を発現させたり欠損させたマウス。
7. 特異的細胞欠損マウス  
遺伝子組換えと薬剤投与により, 特定の種類の細胞を欠損させたマウス。

Figure 1. A variety of mutant animals

2-2. DAT欠損マウスに対するリタリンの効果

DATを欠損させたマウスでは、シナプス間隙のドーパミン量が上昇し、顕著な多動を示す。さらに、この多動は、ADHD児の場合と同様にリタリンによって抑制される (Gainetdinov et al., 1999)。リタリンの標的であるDATが存在しないマウスでリタリンが治療効果を発揮することは、リタリンの治療効果では他の標的も重要であることを意味している。このような実験結果から、最近ではノルエピネフリントランスポーター (norepinephrine transporter) が注目されている。

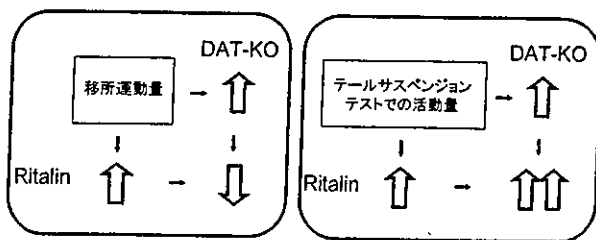


Figure 2. Opposite effects of Ritalin on mouse activity in locomotion and tail-suspension tests

筆者らは、DAT-KOマウスにリタリンを投与すると、多動は抑えられるが、意欲はむしろ亢進することを見出した (Figure 2)。何も中になく新規ケージ内での移所運動量を測定すると、DAT-KOマウスは野生型 (遺伝子欠損が無い正常な遺伝子型) マウスよりも顕著に亢進した活動量を示す。リタリンを野生型マウスに投与すると移所運動量は顕著に増加するが、DAT-KOマウスに投与しても移所運動量は増加せず、むしろ抑制される。一方、マウスやラットを尻尾から逆さ吊りにして活動量を測定するテールサスペンションテスト (tail-suspension tests) (Steru et al., 1985) は、抗うつ薬のスクリーニングで用いられており、意欲レベルを推定するテスト法である。DAT-KOマウスにこのテストを行うと、野生型マウスよりも顕著に亢進した活動量を示す。このテストの途中でリタリンを投与すると、野生型マウスでもDAT-KOマウスでも活動量が増加する。つまり、移所運動量測定法とテールサスペンション法とで、リタリンがDAT-KOマウスの運動量に与える影響は全く逆である。リタリンは、ADHD児の多動は抑えるが、意欲は高めることが知られているので、DAT-KOマウスは

ADHD児の特徴をよく表している動物モデルであると考えられる。また、行動テスト法の違いによって、多動と意欲をきれいに区別することができる点も興味深い。

精神疾患治療薬の標的分子の遺伝子に注目することで、精神疾患を特徴付ける行動とその遺伝子との関係を調べるができる一つの例である。

第3章：快情動とDAT, MOR遺伝子

3-1. 快と不快を制御する生体内システム

快と不快はヒトや動物が行動を決定する上で根本的な役割を担っている。マウスでも、快感や喜び (快情動) を感じるものには接近し、苦痛や恐れなどを感じるものからは回避しようとする。快情動を制御する生体内システムとして、ドーパミンシステムとオピオイドシステムが知られている (Figure 3)。従って、これらのシステムで中心的な役割を担う、DATとミューオピオイド受容体 (MOR;  $\mu$  opioid receptor) の遺伝子は、行動を制御する重要な遺伝子であると考えられる。

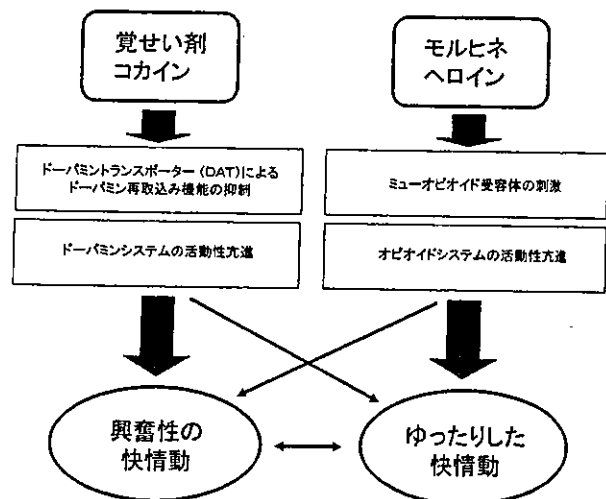


Figure 3. Pleasure mediated by dopamine and opioid systems

3-2. 快情動とドーパミンシステム

1954年 Olds と Milner は、快情動行動の表出を調節する中枢が脳内に存在することを見出した (Olds & Milner, 1954)。視床下部の外側を通る神経の束である内側前脳束に刺激電極を植え込んで、自分でこの脳部位を刺激できるようにすると、ラットは



1時間に1万回以上もの自己刺激行動 (ICSS: Intracranial self-stimulation) を行う。その後の研究で、強い脳内自己刺激を引き起こす脳領域が、腹側被蓋野から側坐核、前頭前野に到るドーパミン神経 (A10神経) と一致することがわかった。また、コカインや覚醒剤など強い依存性を示す薬物の標的がDATであり、これらの薬物がドーパミン神経伝達を亢進させることが明らかになった。このように、ドーパミンシステムが快情動発現において極めて重要な役割を果たすことは間違いない。

### 3-3. DAT阻害と渴望感

DAT阻害薬が強い依存性を示すことは、快情動を制御するドーパミンシステムにおいてDATが主要な役割を果たしていることを示している。DAT-KOマウスにおける快情動発現の異常を解析することは、快情動発現におけるドーパミンシステムの役割の解明につながると考えられる。実際、DAT-KOマウスの脳内自己刺激反応は野生型マウスとは異なる。1回の電気刺激を得るために必要な穴をのぞく回数を徐々に増やしていくと (プログレッシブレイショ法: progressive ratio schedule), 野生型マウスでは速やかに脳内自己刺激頻度が減少するが、DAT-KOマウスでは刺激頻度が減少しにくく、電気刺激の報酬に強く固執していることが明らかになった。DATは報酬への渴望感を制御する上で重要な役割を担っていると考えられる。

### 3-4. 快情動とオピオイドシステム

一方、オピオイドシステムも快情動発現を制御する重要なシステムである。人類は紀元前4000年より阿片ケシを慰安の目的で用いてきた。阿片ケシの蕾の抽出物であるアヘンは、強い依存効果を持ちアヘン戦争などにつながったことは良く知られている。モルヒネはアヘンの主成分であり、1805年に単離された。そして1973年には、モルヒネの特異的な作用点 (オピオイド受容体) が中枢神経系に極微量存在することが明らかとなった (Pert & Snyder, 1973)。さらに1975年にはモルヒネと同様の作用を持つ内在性の物質 (オピオイドペプチド: opioid peptide) が存在することがわかり (Hughes et al., 1975), ヒトや動物がオピオイドシステムを生

体内に備えていることが明らかになった。つまり、モルヒネやヘロイン (heroin) などのオピオイドによる快情動の発現は、ヒトや動物が生来持つ快情動発現システムであるオピオイドシステムの働きに影響したためであると考えられる。なお、オピオイドとは、モルヒネと類似した作用を持つ物質の総称であり、ヘロインやコデイン (codeine) などの生体外物質も内在性オピオイドペプチドも含まれる。

### 3-5. ドーパミン系とオピオイド系の快情動システム

オピオイド受容体にはミュー ( $\mu$ ), デルタ ( $\delta$ ), カッパ ( $\kappa$ ) の3種類が存在し、別々の染色体上にある独立した遺伝子である。KOマウスの解析から、モルヒネによる快情動発現や鎮痛効果は、3つの受容体の中で特にMORにより担われていることが明らかになっている (Matthes et al., 1996, Sora et al., 1997, 曾良・池田, 2001)。従って、MORの遺伝子欠損マウスは、快情動発現におけるオピオイドシステムの役割を明らかにする上で極めて有用である。

MOR-KOマウスの脳内自己刺激試験により、興味深い結果が得られている。MORは快情動を発現させる分子であるが、この分子がないMOR-KOマウスではむしろ外側視床下部の脳内自己刺激反応が亢進している。逆にモルヒネによりオピオイドシステムを活性化させると、この脳内自己刺激反応は、野生型マウスでは抑制され、MOR-KOマウスでは変化がない。外側視床下部には内側前脳束が貫通しているため、この部位の刺激はA10ドーパミン神経を活性化する。従って、MORはドーパミンによる快情動発現をむしろ抑制しており、この受容体がないとその抑制が解除されて脳内自己刺激反応が亢進すると考えられる。

以上のKOマウスの脳内自己刺激試験から、ドーパミンシステムもオピオイドシステムも両者とも快情動発現に関わる重要なシステムであるが、その役割は異なっている可能性が考えられる。例えば、ドーパミンは興奮性の快情動、オピオイドはゆったりとした快情動と関わるなど、快情動は多次元的であり、それぞれの次元は異なるシステムによって制御されているのかも知れない (池田, 2003)。

第4章：鎮痛とMOR, GIRKチャネル遺伝子

4-1. 鎮痛の分子メカニズム

痛みは、重要な警告システムであると同時に不快情動を引き起こす主な原因の一つであり、回避行動やうつ様行動を発現させる。痛みを取り除く医療である緩和医療は、近年その重要性が急速に認められるようになり、QOL (生活の質; quality of life) 向上の中心的な課題である。鎮痛効果を持つ薬物には以下のようないろいろな種類がある。風邪薬などに含まれる非ステロイド性抗炎症剤 (NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs), オピオイド性鎮痛薬, 神経伝導をブロックする局所麻酔薬, アルコール飲料の主成分であるエタノールなどである。これらの鎮痛薬がどのような分子メカニズムで痛みを制御するのかを明らかにすることも、行動と遺伝子との関係の解明につながる。

4-2. ミューオピオイド受容体を介する鎮痛

前述したとおり、MORはオピオイド性鎮痛薬の主要な生体内標的であり、MOR-KOマウスではモルヒネやブプレノルフィン (buprenorphine) などの鎮痛効果は消失している (Ide et al., 2004)。一方、マウスには数千の系統が樹立されているが、系統によってモルヒネの鎮痛効果はまちまちである。CXBKマウスは1972年に樹立された系統であり (Bailey et al., 1981)、遺伝的にモルヒネの鎮痛効果が顕著に減弱している。最近著者らは、CXBKマウスではMOR遺伝子の非翻訳領域 (メッセンジャーRNA (messenger RNA) に転写されるが、蛋白質の構造を決める領域ではない領域) が異常に長くなっていることを見出した (Ikeda et al., 2001)。非翻訳領域はメッセンジャーRNAの安定性に関わることから、CXBKマウスでは異常に長い非翻訳領域のためにMORのメッセンジャーRNAが不安定となり、量が減るので、モルヒネの鎮痛効果が顕著に減弱するのだと考えられた。翻訳領域には異常がないことから、MOR蛋白質自体は全く正常であるが、その量が少なくなっている。非翻訳領域は一般に多様性が高い (個人個人で塩基配列が異なる) ことが知られており、実際ヒトMOR遺伝子においても100以上の遺伝子多型を見出している。こ

これらの遺伝子多型はMORのメッセンジャーRNAの安定性に関わり、モルヒネ鎮痛効果の個人差を引き起こす可能性が考えられる (Figure 4)。さらに話を広げれば、非翻訳領域の多様性はその遺伝子がコードする蛋白質の発現量に影響し、様々な個人差をつくりだしているのかも知れない。

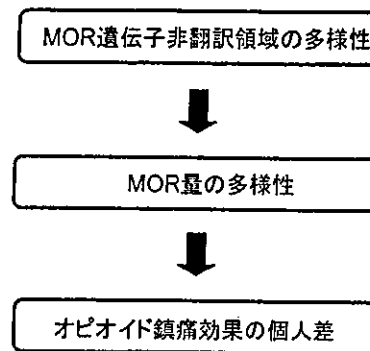


Figure 4. A hypothesis of a genetic mechanism underlying individual differences in opioid-induced analgesia

4-3. GIRKチャネルと鎮痛

ミューオピオイド受容体はモルヒネなどによって活性化されると、Gi/o型のG蛋白質を活性化する。活性化したGi/o蛋白質はアデニル酸シクラーゼ (adenylate cyclase) を抑制したり、電位依存性カルシウムチャネル (voltage-dependent calcium channel) を抑制する他に、G蛋白質活性型内向き整流性カリウム (GIRK: G protein-coupled inward rectifier K<sup>+</sup>) チャネルを活性化する (Figure 5)。このような多岐に渡る細胞内情報伝達経路のうち、どの経路が鎮痛を引き起こす経路なのかはよくわかっていなかった。また、飲酒時に痛みが鈍くなることは良く知られているが、そのメカニズムもよくわ

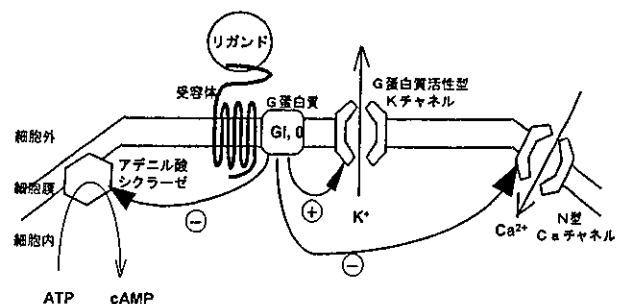


Figure 5. Intracellular signal pathways for opioids

かっていなかった。筆者らは、GIRKチャネル遺伝子に異常を持つウィーバーミュータントマウス (weaver mutant mice) を用いることで、GIRKチャネルを介した経路が極めて重要であることを見出した (Kobayashi et al., 1999, Ikeda et al., 2000)。正常なGIRKチャネルはGi/o蛋白質やエタノールによって活性化されるが、ウィーバーミュータントマウスは、遺伝子変異によりそのような制御を受けないGIRKチャネルを持つ。このマウスでは、NSAIDsによる鎮痛は正常に起こるが、モルヒネやエタノールによる鎮痛は顕著に減弱している。つまり、オピオイドやエタノールによる鎮痛が現れるためには、GIRKチャネルが正常にはたらく必要がある (Ikeda et al., 2002)。このように、天然の突然変異動物であっても、遺伝子変異箇所がわかった後は、行動解析をすることでその遺伝子の個体レベルでの役割を明らかにすることができる。

## 第5章：遺伝子から心へ

### 5-1. 行動制御遺伝子

以上述べてきたように、遺伝子変異マウスの行動解析は遺伝子と行動との関係を研究する有力な手法であり、ADHD、快情動、鎮痛などに関連した行動やその他の行動が遺伝子配列の違いによって大きく影響されることが明らかになりつつある。一方、ヒトゲノム計画の終了により、ヒトの遺伝子は約3万2千であることが明らかになった (International Human Genome Sequencing Consortium, 2001)。将来的には、これらの全ての遺伝子と行動との関係が明らかになるであろうが、現段階では行動に強く影響する遺伝子に注目して研究することが効果的、効率的であろう。DAT、MOR、GIRKなどやその他の神経伝達物質受容体、イオンチャネルは、コカイン、覚醒剤、モルヒネ、エタノールなど、行動に大きく影響する薬物の生体内標的である。これらの標的分子をコードする遺伝子群は、優先的に解析する必要があると考えられる。

### 5-2. 行動解析から心の遺伝子メカニズムの解明へ

行動は心の動きを反映している。逆に言えば、分子や細胞の挙動をいくら解析しても行動を解析

しなければ心の動きは研究できない。行動解析を介することで遺伝子と心の間を研究することができる。特に、心のはたらきに影響する薬物の生体内標的に焦点を絞った研究は、心の遺伝子メカニズムの早期解明につながるであろう。

## 引用文献

- Bailey, D. (1981) Recombinant inbred strains and bilineal congenic strains. In H. Foster, J. Small & J. Fox (Eds.) *The Mouse in Biomedical Research*. New York, Academic Press, Pp.223-239.
- Gainetdinov, R. R., Wetsel, W. C., Jones, S. R., Levin, E. D., Jaber, M., & Caron, M. G. (1999) Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science*, **283**, 397-401.
- Giros, B., Jaber, M., Jones, S. R., Wightman, R. M., & Caron, M. G. (1996) Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature*, **379**, 606-612.
- Hughes, J., Smith, T. W., Kosterlitz, H. W., Fothergill, L. A., Morgan, B. A., & Morris, H.R. (1975) Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature*, **258**, 577-580.
- Ide, S., Minami, M., Satoh, M., Uhl, G. R., Sora, I., & Ikeda, K. Buprenorphine antinociception is abolished, but naloxone-sensitive reward is retained, in  $\mu$ -opioid receptor knockout mice. *Neuropsychopharmacology*, **29**, 1656-1663.
- 池田和隆 (2003) 快と不快の脳内メカニズムに関する仮説, 脳の科学, **25**, 287-290.
- Ikeda, K., Kobayashi, T., Ichikawa, T., Kumanishi, T., Niki, H., & Yano, R. (2001) The untranslated region of mu-opioid-receptor mRNA contributes to reduced opioid sensitivity in CXBK mice. *The Journal of Neuroscience*, **21**, 1334-1339.
- Ikeda, K., Kobayashi, T., Kumanishi, T., Niki, H., & Yano, R. (2000) Involvement of G-protein-activated inwardly rectifying K<sup>+</sup> (GIRK) channels in

- opioid-induced analgesia. *Neuroscience Research*, **38**, 111-114.
- Ikeda, K., Kobayashi, T., Kumanishi, T., Yano, R., Sora, I., & Niki, H. (2002) Molecular mechanisms of analgesia induced by opioids and ethanol: is the GIRK channel one of the keys? *Neuroscience Research*, **44**, 121-131.
- International Human Genome Sequencing Consortium (2001) Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, **409**, 860-921.
- Kobayashi, T., Ikeda, K., Kojima, H., Niki, H., Yano, R., Yoshioka, T., & Kumanishi, T. (1999) Ethanol opens G-protein-activated inwardly rectifying K<sup>+</sup> channels. *Nature Neuroscience*, **2**, 1091-1097.
- Matthes, H. W., Maldonado, R., Simonin, F., Valverde, O., Slowe, S., Kitchen, I., Befort, K., Dierich, A., Le, Meur, M., Dolle, P., Tzavara, E., Hanoune, J., Roques, B. P., & Kieffer, B. L. (1996) Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the mu-opioid-receptor gene. *Nature*, **383**, 819-823.
- Olds, J., & Milner, P. (1954) Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **47**, 419-427.
- Pert, C. B., & Snyder, S. H. (1973) Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science*, **179**, 1011-1014.
- 榭 佳之・小原雄治 (2001) ゲノムから個体へ, 東京, 中山書店
- 曾良一郎・池田和隆 (2001) 遺伝子欠損マウスを含む動物個体レベルでのオピオイドの作用機序. オピオイド治療課題と新潮流. 鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会 (編), 東京, エルゼビア・サイエンス株式会社ミクス, 77-84.
- Sora, I., Takahashi, N., Funada, M., Ujike, H., Revay, R. S., Donovan, D. M., Miner, L. L., & Uhl, G. R. (1997) Opiate receptor knockout mice define mu receptor roles in endogenous nociceptive responses and morphine-induced analgesia. *Proceeding of the National Academy of Science of the United States of America*, **94**, 1544-1549.
- Sora, I., Wichems, C., Takahashi, N., Li, X. F., Zeng, Z., Revay, R., Lesch, K. P., Murphy, D. L., & Uhl, G. R. (1998) Cocaine reward models: conditioned place preference can be established in dopamine- and in serotonin-transporter knockout mice. *Proceeding of the National Academy of Science of the United States of America*, **95**, 7699-7704.
- Steru, L., Chermat, R., Thierry, B., & Simon, P. (1985) The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology (Berl)*, **85**, 367-370.