

- actions of the selective  $\kappa$ -agonist U-50,488H and attenuates morphine withdrawal. *EMBO J* 17:886–897
- Sindrup SH, Brøsen K, Bjerring P, Arendt-Nielsen L, Larsen U, Angelo HR, Gram LF (1990) Codeine increases pain thresholds to copper vapor laser stimuli in extensive but not poor metabolizers of sparteine. *Clin Pharmacol Ther* 48:686–693
- Skarke C, Darimont J, Schmidt H, Geisslinger G, Lötsch J (2003a) Analgesic effects of morphine and morphine-6-glucuronide in a transcutaneous electrical pain model in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 73:107–121
- Skarke C, Jarrar M, Schmidt H, Kauert G, Langer M, Geisslinger G, Lotsch J (2003b) Effects of ABCB1 (multidrug resistance transporter) gene mutations on disposition and central nervous effects of loperamide in healthy volunteers. *Pharmacogenetics* 13:651–660
- Smith MT, Watt JA, Cramond T (1990) Morphine-3-glucuronide: a potent antagonist of morphine analgesia. *Life Sci* 47:579–585
- Smith DJ, Leil TA, Liu X (2003) Neurotrophin-4 is required for tolerance to morphine in the mouse. *Neurosci Lett* 340:103–106
- Sora I, Takahashi N, Funada M, Ujike H, Revay RS, Donovan DM, Miner LL, Uhl GR (1997) Opiate receptor knockout mice define  $\mu$  receptor roles in endogenous nociceptive responses and morphine-induced analgesia. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:1544–1549
- Spielewoy C, Roubert C, Hamon M, Nosten-Bertrand M, Betancur C, Giros B (2000) Behavioural disturbances associated with hyperdopaminergia in dopamine-transporter knockout mice. *Behav Pharmacol* 11:279–290
- Stamer UM, Musshoff F, Kobilay M, Madea B, Hoeft A, Stuber F (2007) Concentrations of tramadol and *O*-desmethytramadol enantiomers in different *CYP2D6* genotypes. *Clin Pharmacol Ther* 82:41–47
- Subrahmanyam V, Renwick AB, Walters DG, Young PJ, Price RJ, Tonelli AP, Lake BG (2001) Identification of cytochrome P-450 isoforms responsible for cis-tramadol metabolism in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 29:1146–1155
- Szeto CY, Tang NL, Lee DT, Stadlin A (2001) Association between mu opioid receptor gene polymorphisms and Chinese heroin addicts. *Neuroreport* 12:1103–1106
- Tan EC, Tan CH, Karupathivan U, Yap EP (2003) Mu opioid receptor gene polymorphisms and heroin dependence in Asian populations. *Neuroreport* 14:569–572
- Terman GW, Jin W, Cheong YP, Lowe J, Caron MG, Lefkowitz RJ, Chavkin C (2004) G-protein receptor kinase 3 (GRK3) influences opioid analgesic tolerance but not opioid withdrawal. *Br J Pharmacol* 141:55–64
- Thompson SJ, Koszdzin K, Bernards CM (2000) Opiate-induced analgesia is increased and prolonged in mice lacking P-glycoprotein. *Anesthesiology* 92:1392–1399
- Uhl GR, Sora I, Wang Z (1999) The  $\mu$  opiate receptor as a candidate gene for pain: polymorphisms, variations in expression, nociception, and opiate responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:7752–7755
- Vekovischeva OY, Zamanillo D, Echenko O, Seppala T, Uusi-Oukari M, Honkanen A, Seeburg PH, Sprengel R, Korpi ER (2001) Morphine-induced dependence and sensitization are altered in mice deficient in AMPA-type glutamate receptor-A subunits. *J Neurosci* 21:4451–4459
- Walters CL, Wang BC, Godfrey M, Sun D, Funk CD, Blendy JA (2003) Augmented responses to morphine and cocaine in mice with a 12-lipoxygenase gene disruption. *Psychopharmacology* 170:124–131
- Walters CL, Godfrey M, Li X, Blendy JA (2005) Alterations in morphine-induced reward, locomotor activity, and thermoregulation in CREB-deficient mice. *Brain Res* 1032:193–199
- Wandel C, Kim R, Wood M, Wood A (2002) Interaction of morphine, fentanyl, sufentanil, alfentanil, and loperamide with the efflux drug transporter P-glycoprotein. *Anesthesiology* 96:913–920
- Wang JS, DeVane CL (2003) Involvement of CYP3A4, CYP2C8, and CYP2D6 in the metabolism of (*R*)- and (*S*)-methadone in vitro. *Drug Metab Dispos* 31:742–747
- Wickman K, Seldin MF, Gendler SJ, Clapham DE (1997) Partial structure, chromosome localization, and expression of the mouse *Girk4* gene. *Genomics* 40:395–401
- Wu WP, Hao JX, Halldner L, Lovdahl C, DeLander GE, Wiesenfeld-Hallin Z, Fredholm BB, Xu XJ (2005) Increased nociceptive response in mice lacking the adenosine A1 receptor. *Pain* 113:395–404
- Xie W, Samoriski GM, McLaughlin JP, Romoser VA, Smrcka A, Hinkle PM, Bidlack JM, Gross RA, Jiang H, Wu D (1999) Genetic alteration of phospholipase C  $\beta$ 3 expression modulates behavioral and cellular responses to  $\mu$  opioids. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:10385–10389
- Xuei X, Flury-Wetherill L, Bierut L, Dick D, Nurnberger J Jr, Foroud T, Edenberg HJ (2007) The opioid system in alcohol and drug dependence: family-based association study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144B:877–884
- Yamada M, Basile AS, Fedorova I, Zhang W, Duttaroy A, Cui Y, Lamping KG, Faraci FM, Deng CX, Wess J (2003) Novel insights into M5 muscarinic acetylcholine receptor function by the use of gene targeting technology. *Life Sci* 74:345–353
- Yan Y, Yamada K, Mizoguchi H, Noda Y, Nagai T, Nitta A, Nabeshima T (2007) Reinforcing effects of morphine are reduced in tissue plasminogen activator-knockout mice. *Neuroscience* 146:50–59
- Yeh SY (1975) Urinary excretion of morphine and its metabolites in morphine-dependent subjects. *J Pharmacol Exp Ther* 192:201–210
- Yeh SY, Gorodetzky CW, Krebs HA (1977) Isolation and identification of morphine 3- and 6-glucuronides, morphine 3,6-diglucuronide, morphine 3-etheral sulfate, normorphine, and normorphine 6-glucuronide as morphine metabolites in humans. *J Pharm Sci* 66:1288–1293
- Yokoyama K, Kurihara T, Saegusa H, Zong S, Makita K, Tanabe T (2004) Blocking the R-type (Cav2.3)  $\text{Ca}^{2+}$  channel enhanced morphine analgesia and reduced morphine tolerance. *Eur J Neurosci* 20:3516–3519
- Yoshimura H, Oguri K, Tsukamoto H (1969) Metabolism of drugs: LXII. Isolation and identification of morphine glucuronides in urine and bile of rabbits. *Biochem Pharmacol* 18:279–286
- Zachariou V, Georgescu D, Sanchez N, Rahman Z, DiLeone R, Berton O, Neve RL, Sim-Selley LJ, Selley DE, Gold SJ, Nestler EJ (2003) Essential role for RGS9 in opiate action. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:13656–13661
- Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M (2004) Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 369:23–37
- Zelcer N, van de Wetering K, Hillebrand M, Sarton E, Kuil A, Wielinga PR, Tephly T, Dahan A, Beijnen JH, Borst P (2005) Mice lacking multidrug resistance protein 3 show altered morphine pharmacokinetics and morphine-6-glucuronide antinociception. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:7274–7279
- Zhang Y, Wang D, Johnson AD, Papp AC, Sadée W (2005) Allelic expression imbalance of human mu opioid receptor (OPRM1) caused by variant A118G. *J Biol Chem* 280:32618–32624
- Zhao ZQ, Gao YJ, Sun YG, Zhao CS, Gereau RW 4th, Chen ZF (2007) Central serotonergic neurons are differentially required for opioid analgesia but not for morphine tolerance or morphine reward. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:14519–14524
- Zhu Y, King MA, Schuller AG, Nitsche JF, Reidl M, Elde RP, Unterwald E, Pasternak GW, Pintar JE (1999) Retention of supraspinal delta-like analgesia and loss of morphine tolerance in  $\delta$  opioid receptor knockout mice. *Neuron* 24:243–252
- Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y, Koeppe RA, Stohler CS, Goldman D (2003) COMT val158met genotype affects  $\mu$ -opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* 299:1240–1243

---

## 第4章

# 快情動と依存

---

快情動の発現メカニズムの解明は、長年人類が取り組んできた哲学や幸福論に科学的な決着をつけることともいえる。この人類にとって究極的課題の1つに対して、近年進歩が著しい脳科学はどこまで迫っているのだろうか。また、今後どのように迫っていくのであろうか。本章では、快情動研究の経緯を含め、現在までに明らかになった快情動のメカニズムを概説するとともに、快情動研究の糸口を紹介することで今後の研究展開の可能性を示したい。また、快の追求と密接に関連した精神疾患である依存を取り上げ、脳科学の進歩によって明らかになりつつある依存のメカニズムを紹介し、さらに依存の研究から逆に明らかになりつつある快情動のメカニズムについて述べたい。

### 4.1 快情動の神経機構

#### 4.1.1 快情動の理解

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。中でも快・不快の情動は、ヒトや動物が行動を決定するうえで根本的な役割を担っている。ヒトでも動物でも、快感や喜びを感じるものには接近して苦痛や恐れなどを感じるものからは回避することが行動の基本である。刹那的な快だけでなく自己犠牲などの複雑な快も含めれば、ほとんどすべての行動や思考は快を増やし不快を減らす方向でなされることができると考えることができる。何が快なのかという問いは、人類が常に考えてきた課題である。多くの哲学者や宗教家が行い、幸福論を展開してきた。そしていまだに科学的に明解な答えは出てい

ない。人とは何ものか、人は何のために生きるのか、といった哲学的問題に対して自然科学的な解答を得ようとするならば、快情動発現の脳科学的な研究は1つの王道といえるであろう。心のはたらきは、神秘的で捉えどころがない側面もあるが、脳という1.3 kgほどの物質でつくり出されていることは間違いのないからである。

#### 4.1.2 快中枢の発見

脳の中に快の中枢があることがわかったのは、1954年のことである (Olds & Milner, 1954)。神経回路のヘブの学習則で有名なマックギル大学 Hebb 教授の下で、博士研究員だった Olds と大学院生だった Milner によって明らかにされた。彼らは、ラットの中脳網様体に刺激電極を植え込んで覚醒の研究を行っていたとき、電気刺激をされた場所に戻ってくるラットがいることに気がついた。このラットの脳を調べた結果、刺激電極は中脳網様体からはずっと離れた中隔野に誤って植え込まれていたことがわかった。失敗が大発見のきっかけであった。その後、刺激電極を脳の特定の領域に植え込み、動物が自分で刺激できるようにすると、自ら繰り返し刺激することがわかった。脳内自己刺激 (ICSS: intracranial self-stimulation) による正強化中枢の発見であり、脳の中に快中枢が存在することを示す偉大な研究成果である。脳内自己刺激は、ラット以外の多くの動物でも認められ、ヒトでも起こることが報告されている。刺激電極が内側前脳束という神経線維の束に当たっているとき、強い脳内自己刺激が起こる。内側前脳束は外側視床下部を通っており、この領域に刺激電極を植え込むと、1時間に1000回以上もの脳内自己刺激反応が起こることもある。

#### 4.1.3 快情動発現制御システム I——ドーパミンシステム

(a) カテコールアミン (ドーパミン, ノルアドレナリン, アドレナリン)

上述のように、内側前脳束に刺激電極が植え込まれていると強い脳内自己刺激が起こる。内側前脳束にはノルアドレナリン神経やドーパミン神経が通っており、6-OHDA (6-hydroxydopamine) によってこれらカテコールアミン神経細胞を破壊すると脳内自己刺激が起こらなくなる (Stellar & Stellar, 1985)。また、快情動を引き起こす覚せい剤やコカインは、モノアミンの再取り込みを阻害して遊離モノアミン量を増加させる。これらの実験結果から、カテコールア

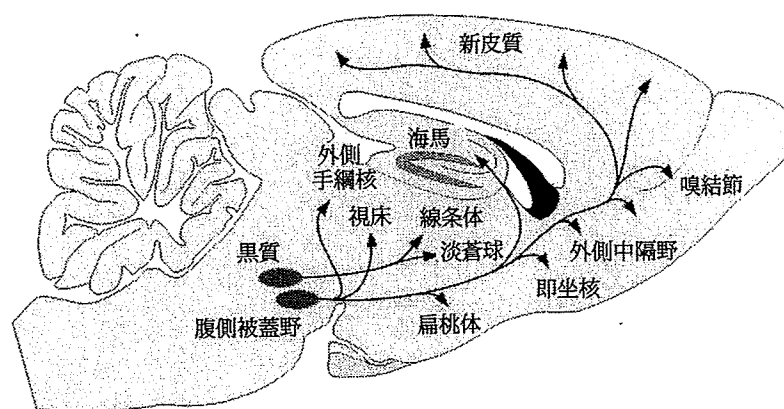


図 4.1 ドーパミン神経路 (Carlson, 1994)

ドーパミン神経の主要な起始核は黒質 (A9) と腹側被蓋野 (A10) である。黒質からは主に線条体に、腹側被蓋野からは側坐核、前頭皮質などに投射している。

ミンが快情動をつくり出す分子メカニズムであると考えられた。

#### (b) A10 神経

では、ノルアドレナリンとドーパミンのどちらのカテコールアミンが快を引き起こすのか。ノルアドレナリン神経の主要な起始核である青斑核を破壊しても脳内自己刺激が消失しないことや、ノルアドレナリン再取り込みを選択的に阻害する薬物には報酬効果がないことから、ノルアドレナリン仮説は否定された。一方、極微小領域を刺激することにより詳細に自己刺激が起こる脳内領域を調べた結果、ドーパミン神経の中の A10 神経といわれる神経の領域と一致することが明らかとなった。A10 神経は、Ungerstedt が組織蛍光法（アミンを蛍光物質に転換させて組織中の分布を調べる方法）を用いて分類したものである (Ungerstedt, 1971)。ドーパミン神経の主な起始核は、黒質 (A9) と腹側被蓋野 (A10) であり、黒質からは線条体に、腹側被蓋野からは側坐核や前頭皮質に神経線維が投射する (図 4.1)。A10 神経の重要性は、Phillips & Fibiger (1976) および Roberts & Koob (1982) の実験によって決定的となった。6-OHDA を腹側被蓋野に局所注入してこの領域のドーパミン神経細胞のみを破壊すると、脳内自己刺激もコカインの報酬効果も消失した。つまり、脳内自己刺激は A10 神経のドーパミン放出を引き起こすことによってドーパミン信号を増強し、コカインは A10 神経の終末でドーパミンの再取り込みを阻害することでこの終末でのドーパミン信号を増強して、それぞれ快を発現させると考えられる。Schultz は、サル A10 神経の神経細胞の活動を測定し、報酬を得るときや報酬が期待でき

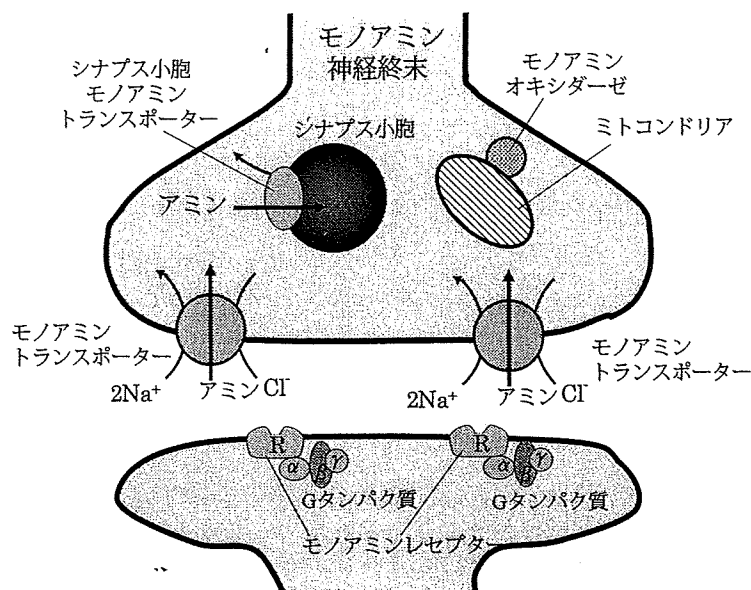


図 4.2 モノアミン神経終末のシナプスの模式図 (Carlson, 1994 より改変)

モノアミン（ドーパミン、セロトニン、ノルアドレナリン）神経細胞の軸索の末端（神経終末）では、シナプス小胞内にモノアミンが備蓄されていて、起始核にある細胞体から電気信号が伝わると、シナプス小胞が細胞膜と融合して、モノアミンがシナプス間隙に放出される。放出されたモノアミンの多くは、シナプス前部にあるドーパミントランスポーター、セロトニントランスポーター、ノルアドレナリントランスポーターなどによって、それぞれ再取り込みされ、さらにシナプス小胞上のモノアミントランスポーター (VMAT2: Vesicular monoamine transporter 2) によって、小胞内に再備蓄されて再利用される。

るときに、これらの神経細胞が相動して発火することを見つけている (Schultz, 2002)。これらのさまざまな研究から、A10 神経は快の中枢と考えられている。

#### (c) モノアミントランスポーター

ドーパミン、セロトニン、ノルアドレナリンなどのモノアミンは、モノアミン神経の終末から分泌され、次の神経細胞の受容体に信号を伝える (図 4.2)。放出されたモノアミンの多くは、モノアミン神経終末にあるドーパミントランスポーター (DAT)、セロトニントランスポーター (SERT)、ノルアドレナリントランスポーター (NET) によってそれぞれシナプス前部に再取り込みされ、シナプス小胞にある小胞性モノアミントランスポーター (VMAT-2) によって小胞内に蓄えられ、再利用される。覚せい剤やコカインはこれらのモノアミントランスポーターの機能を阻害することにより、シナプス間隙の遊離モノアミンの量を増やし、モノアミン神経伝達を亢進させる。

#### (d) セロトニンシステム

コカインによる報酬効果は、主に DAT への作用で説明されてきた。しかし、DAT 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

表 4.1 ドーパミントランスポーターおよびセロトニントランスポーターとコカイン報酬効果

genotype			ドーパミン遊離	セロトニン遊離
DAT	SERT	CPP		
+/+	+/+	++	↑↑	↑↑
-/-	+/+	+	↑	↑↑
+/+	-/-	++	↑↑	↑
-/-	-/-	-	-	-

CPP: 薬物条件付け場所嗜好性試験. DAT: ドー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 (Sora et al, 2001; Shen et al., 2004 より改変).

常識が覆った (Sora et al., 1998; Rocha et al., 1998). そして, DAT と SERT の両者とももたないダブル欠損マウスでは, コカインの報酬効果が消失することや (Sora et al., 2001), 通常は報酬効果をもたない選択的セロトニン再取り込み阻害薬が DAT 欠損マウスでは報酬効果をもつようになることが明らかとなり (Hall et al., 2004), 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. ただし, 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ー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ーパミン量と報酬効果との密接な関係が示された (Shen et al., 2004; 表 4.1). セロトニンが快情動発現を担う可能性だけでなく, DAT が欠損した場合は SERT によってドーパミンが再取り込みされる可能性も考えられる.

#### 4.1.4 快情動発現制御システム II——オピオイドシステム

##### (a) オピオイドシステムの発見

ドーパミンシステムと並び, 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. 阿片ケシの未熟果実 (ケシ坊主と呼ばれる) から採取される乳白色の液体を乾燥させたものがアヘンである. アヘンは, 強い報酬効果をもち依存を引き起こすことからアヘン戦争につながったことはよく知られている (図 4.3). モルヒネはアヘンの主成分であり, 1805 年に単離された. その名は, ギリシャ神話の眠りと夢の神であるモルフェウスにちなんで命名された. 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



図 4.3 アヘン窟の絵 (Snyder, 1986)

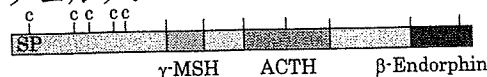
アヘンケシのケシ坊主から採取される乳白色の液体を固化させたものがアヘンであり、その主成分がモルヒネである。モルヒネには強い鎮痛効果があるが、報酬効果もあるため、使用方法を間違えると依存に陥る。

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もつ内在性の物質 (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、ヒトや動物が生来も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もつ物質の総称であり、ヘロインやコデイン (codeine) などの生体外物質とエンドルフィンなどの内在性オピオイドペプチドとの両者ともが含まれる。オピオイドペプチドは、前駆体タンパク質がプロセッシングによって切断されて生成される。現在までに図 4.4 に示す 3 つの前駆体タンパク質が同定されている。近年になってからも、エンドモルフィン 1, 2 という強い鎮痛効果をもつオピオイドペプチドが発見されており (Zadina et al., 1997), 今後も新たなオピオイドペプチドの発見があるかもしれない。また、エンドモルフィンをコードする遺伝子が同定されることによって、新たな研究が展開すると期待される。

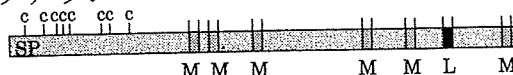
#### (b) オピオイド受容体の作用機序

オピオイド受容体は薬理学的にミュー (MOP), デルタ (DOP), カッパ (KOP) の 3 種類に分類されてきたが、近年の遺伝子クローニングによって、それぞれ

## プレプロオピオメラノコルチン



## プレプロエンケファリン



## プレプロダイノルフィン

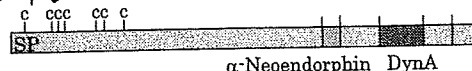


図 4.4 オピオイドペプチドの前駆体

生体内にはモルヒネと同様のはたらきをする物質が存在する。これらの物質はオピオイドペプチドと呼ばれ、前駆体タンパク質からプロセッシングによって切断されて生成される。C: シスチン残基。DynA: ダイノルフィン A。L: ロイシンエンケファリン。M: メチオニンエンケファリン。SP: シグナルペプチド。

## オピオイド受容体の種類

- ・ミュー: Morphine (モルヒネ) 鎮痛, 多幸感
- ・デルタ: vas deferens (輸精管) 鎮痛, 抗うつ
- ・カッパ: Ketocyclazocine (ケトシクラゾシン) 鎮痛, 嫌悪感

## 細胞内シグナル伝達経路

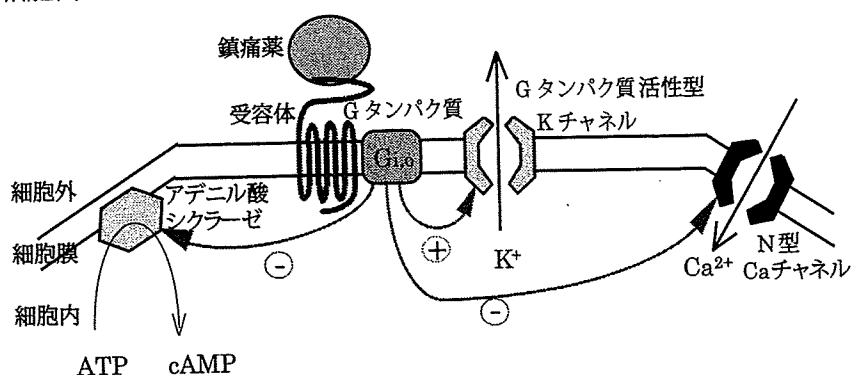


図 4.5 オピオイド受容体とその細胞内情報伝達経路

オピオイド受容体にはミュー, デルタ, カッパの3種類があることが薬理的な解析から知られていた。親和性の高い薬物や特徴的に存在する部位の名称にちなんで命名された。いずれも鎮痛と関与するが、情動面では異なる機能をもつ。いずれの受容体も  $G_{i/o}$  型の G タンパク質を介して、アデニル酸シクラーゼやカルシウムチャンネルを阻害し、G タンパク質活性化型内向き整流性カリウム (GIRK) チャンネルを活性化する。

の受容体が別々の染色体上の独立した遺伝子にコードされていることが明らかになった (図 4.5)。3 種類のオピオイド受容体はいずれも鎮痛効果と関わっているが、MOP は強い報酬, DOP は弱い報酬や抗うつ, KOP は嫌悪を引き起こす (Jerrold & Linda, 2004)。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 MOP が中心的な役割を果たしていることが示唆されている (Matthes et al., 1996; Sora



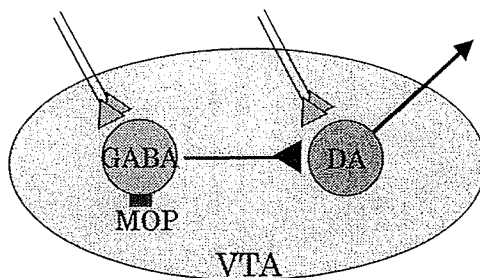


図 4.6 オピオイド報酬のメカニズムに関する仮説  
(Di Chiara & North, 1992 より改変)

ミューオピオイド受容体 (MOP) は、ドーパミン神経細胞 (DA) を抑制している GABA 作動性神経細胞 (GABA) 上に存在し、活性化すると GABA 作動性神経細胞を抑制することで、脱抑制的にドーパミン神経細胞を興奮させるとする仮説。

et al., 1997b). モルヒネは MOP だけでなく DOP や KOP にも作用するが、MOP が無いと報酬効果も鎮痛効果も現れない。選択的デルタオピオイド受容体作動薬による鎮痛効果も MOP 欠損マウスでは顕著に減少している (Sora et al., 1997a). 一方、3 種のオピオイド受容体はいずれも  $G_{i/o}$  タンパク質を活性化し、その後、アデニル酸シクラーゼやカルシウムチャネルの阻害や、G タンパク質活性型内向き整流性カリウム (GIRK) チャネルの活性化など、さまざまな分子に情報を伝えることが知られている (図 4.5).

#### (c) オピオイド報酬効果のメカニズム

上記で述べたように、長年の研究によって、A10 ドーパミン神経が報酬系で重要な役割を果たしていることが示されている。この考えを広げ、Wise らは、モルヒネ、エタノール、マリファナなどすべての依存性物質は、最終的に A10 神経を活性化して側坐核でドーパミンを放出させることにより報酬効果を生み出していると考えている (Wise, 1996). オピオイドの場合は、腹側被蓋野のドーパミンニューロンを抑制している GABA ニューロンを抑制するために、脱抑制によりドーパミンニューロンが活性化するという仮説である (図 4.6). 実際、モルヒネを投与すると側坐核での遊離ドーパミン量が上昇することが知られている。この仮説に立てば、オピオイドが快情動を引き起こすメカニズムはきわめてシンプルに理解できる。

一方、Stein らは、オピオイドペプチドの 1 つであるエンケファリン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 (Belluzzi & Stein, 1977). 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つくり出し、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である。筆者らは MOP 欠損マウスが野生型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、Stein らの仮説を強く支持する実験結果を得ている。さらに、Palmiter らは、遺伝子操作を駆使して、ドーパミンをもたないマウスを準備し、オピオイド報酬のメカニズムを研究した結果、オピオイド報酬においてドーパミンが必須ではないことを示した (Hnasko et al., 2005)。オピオイドではゆったりした快感、ドー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、快を一次元的に理解することは難しいと考えられる。

#### 4.1.5 快と不快の関係

快は不快からの脱却過程であるとする考え方があり、恒常性仮説といわれる。確かに、生きていくためにはさまざまな状況で恒常性を維持する必要がある、たとえば空腹のときには食事をしたくなり、寒いときには暖まりたい。このような欲求は恒常性を維持するために備わった機能であると考えることができる。恒常性が保たれていないときが不快であり保たれるように欲求が生じ、保たれる過程が快であると考えるのである。確かに、空腹が強いときほど食事はよりおいしく快として感じられる。強いストレス下では痛みを感じにくくなるストレス誘発性鎮痛という現象も知られている。不快が強ければそれ以上の不快は感じにくくなるよう、この場合も恒常性が維持されているようである。生を脅かす現象は不快という警告信号として脳に伝えられ、快とはその不快を取り除く過程に得られるものであり、不快と独立したものではないとも考えられる。このように、確かに快と不快が密接に関連していることは明らかである。

しかしながら、脳内自己刺激の際の快情動には、不快との関連が見いだせない。さらに興味深いことに、脳内自己刺激が起こる外側視床下部のすぐ内側にある内側視床下部に刺激電極が植え込まれると、逆に動物はこの電気刺激を嫌がる (Delgado et al., 1954)。これらは、快と不快が別々の中枢を脳内にもち、それぞれが独立していることを示唆する結果である。快と不快が切り離せることを強く支持するもう 1 つの知見がある。快情動を引き起こす物質が多く知られており、このような物質を摂取すると、不快から脱却することによって快が

得られるわけではなく、中立的な情動の状態からでも快情動が単独に発現する。快と不快は密接な関係があるものの、それぞれ独立した部分ももっていると考えられる。

## 4.2 快情動研究の糸口

### 4.2.1 依存性物質

前述したように、人類は太古より阿片ケシの慰安効果を利用してきた。南米では過酷な気候の中で労働するためにコカインのもとであるコカの実を食べていた。また、人類は5000年以上前から酒をつくり、エタノールによって人工的に快をつくり出してきた。タバコの主成分であるニコチンや、コーヒーやコカコーラに多量に含まれるカフェインなど、多くの物質が快情動の発現に関わることもよく知られている。これらの物質は、快情動を惹起させるが、物質自体は分子であり、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、そのブラックボックス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、薬物が無い状況下で内在性物質がつくり出している自然な情動と類似した情動をつく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（表4.2）。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すべて分子レベルで理解することが可能かもしれない。実際、ドーパミンシステムやオピオイドシステムでは、前述したように覚せい剤、コカイン、モルヒネなどの作用機序を研究することで、報酬系の分子メカニズムの解明が順調に進んでいると考えられる。

### 4.2.2 行動解析

分子の結合や細胞の機能を調べるだけでは心のはたらきはわからないが、ヒトや動物の行動には心のはたらきが現れている。動物には心が無いとする考え方もあるだろうが、少なくとも原始的な情動は哺乳類に備わっていると考えられる。事実、マウスやラットの行動解析で選択されてきた治療薬が実際に精神

表 4.2 快情動発現に関連する主な薬物とその生体内標的

モルヒネ	オピオイド受容体
メタンフェタミン	モノアミントランスポーター
カナビノイド	カナビノイド受容体
ニコチン	アセチルコリン受容体
カフェイン	アデノシン受容体
睡眠薬	GABA 受容体など
幻覚剤	セロトニン受容体など

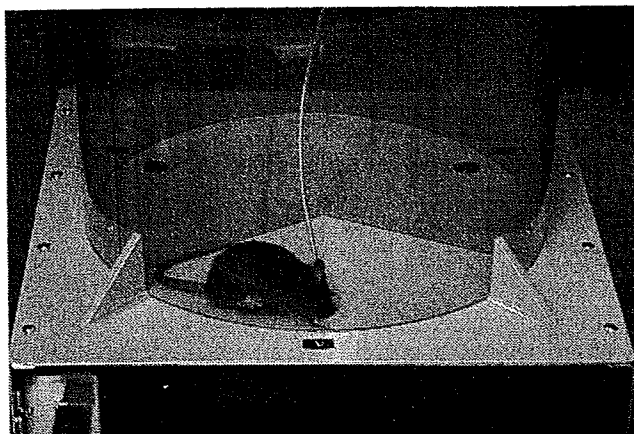


図 4.7 マウスを用いた脳内自己刺激試験法

外側視床下部などの快中枢に電極を刺入して、穴のぞくことによって自分の快中枢を刺激できるようにすると、脳内自己刺激反応が現れる。

疾患治療薬として人類に貢献している。さらに、最近では行動解析のシステムが世界で画一化される方向にあり、定番の試験法を組み合わせたテストバッテリーの有用性も示されている (Crawley, 2000)。ここでは、快情動発現に関連した行動解析法を紹介する。

#### (a) 脳内自己刺激試験

脳内自己刺激 (ICSS) 試験は、前述したとおり、快情動のメカニズムの解明に大きく貢献してきた。図 4.7 に示すように、マウスでの脳内自己刺激試験法も確立している。ICSS 試験の際に覚せい剤などの依存性薬物を投与すると、自己刺激を行う電流閾値が低下して自己刺激をしやすくなることを利用することで、依存性薬物を解析することができる。また、電気刺激を得るために必要な労力を徐々に増やすプログレッシブレイショール・スケジュール法によって、報酬への固執などを調べることができる。報酬効果と衝動性の亢進や運動機能への影響とを区別するためには、ある場所に留まれば電気刺激を受け続けることができる場所滞在法で解析することが有効である (Ikeda et al., 2001)。

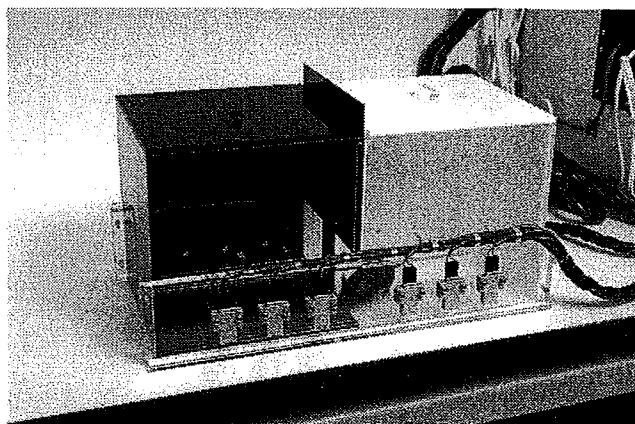


図 4.8 薬物条件付け場所嗜好性試験

薬物の報酬効果を調べる方法。写真のように2つの部屋を行き来できるようにして、それぞれの部屋の滞在時間を測定する。翌日、薬物を投与してどちらかの部屋に一定時間閉じ込める。翌日、生理食塩水などを投与して前日と違う部屋に一定時間閉じ込める。このような薬物と部屋との条件付けを何度か繰り返した後、部屋を行き来できるようにして、部屋に滞在する時間の変化によって、薬物の報酬効果を測定する。

#### (b) 薬物条件付け場所嗜好性試験

図 4.8 に示す薬物条件付け場所嗜好性 (CPP: Conditioned Place Preference) 試験は最も広く用いられている試験法である。この試験法では、2つあるいは3つの部屋よりなる実験装置を用いる。まず、動物が自由に部屋を行き来できるようにし、各部屋に滞在する時間を測定する。次の日に報酬効果が考えられる物質を投与して1つの部屋に閉じ込め、その次の日に生理食塩水を投与してもう1つの部屋に閉じ込める。このような一連の部屋と物質との条件付けの操作を2, 3回繰り返す。条件付け終了後、ふたたびどちらの部屋にも行き来できるようにして、各部屋に滞在する時間を測定する。覚せい剤のみで条件付けをすれば、条件付けられた部屋での滞在時間が延長する。条件付けの際や最終テスト日に候補治療薬を投与して、滞在時間の延長が消失すれば、この候補治療薬には渴望感抑制効果が期待できる。

#### (c) マイクロダイアリシス (図 4.9)

脳内微量透析 (マイクロダイアリシス) 法は、モノアミンやアミノ酸などの神経伝達物質の遊離量を脳局所で測定する方法であり、報酬系の研究でも広く用いられている。ドーパミンとセロトニンは安定な pH が異なるが、オンラインによって採取後にただちに液体クロマトグラフィーで分析をすれば、両者を同時に測ることもできる。

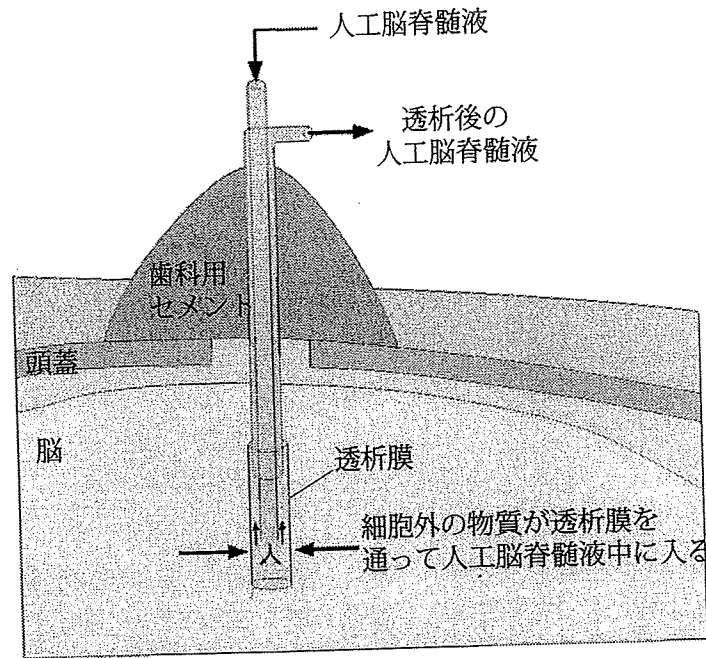


図 4.9 マイクロダイアリシス (Carlson, 1994)

脳局所における物質の量を測定する方法。脳定位手術法によって、先端に半透膜がついたプローブを刺入する。半透膜部分を含む細管の中に人工脳脊髄液などをゆっくり流して、半透膜を出入りする物質の量を液体クロマトグラフィーによって測定する。半透膜部分の近傍のモノアミンやアミノ酸などの量を測定することができる。

#### (d) 薬物自己投与試験

自己投与試験はヒトにおける薬物依存過程を最もよく模倣している (図 4.10)。頸静脈にカテーテルを留置し、レバー押しなどによって自ら薬物を摂取できるようにすると、薬物の依存性により自己投与行動が現れる。一度自己投与を覚えた動物では、薬物が投与されない状況下でもストレスなどによりレバー押しが現れることから、自己投与試験法によって自然再燃と類似した現象を解析することもできる。

#### (e) 逆耐性試験

依存性物質の報酬効果には耐性が現れやすく、以前と同じ快を得ようとして使用量が増加することが多い。一方、依存性物質による幻覚や妄想の惹起など、特定の薬物感受性は低下するどころかむしろ摂取に従って顕著に亢進する。これは、逆耐性あるいは感受性亢進といわれる現象である。動物においても、依存性物質を連続投与すると、物質による移所運動量の増加が投与に従って増加する。図 4.11 に示すように、コカインを毎日投与すると、コカイン投与後の移所運動量は、日を追ってますます増加する。

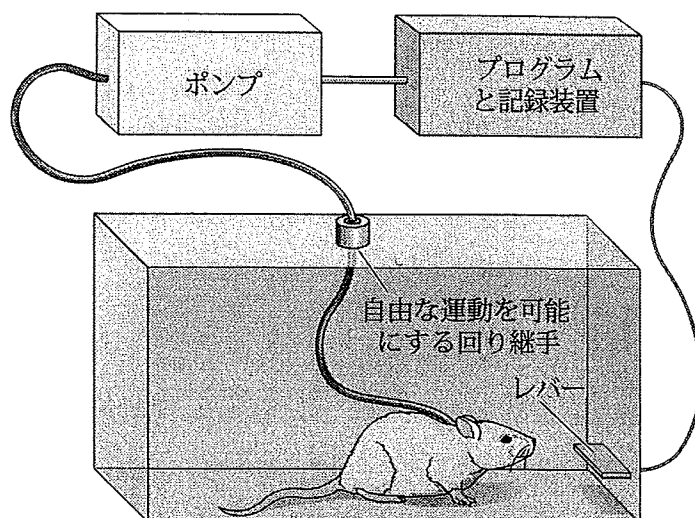


図 4.10 薬物自己投与試験 (Jerrold & Linda, 2004)

頸静脈などにカテーテルを留置し、レバー押しなどによって動物が自分で薬物を摂取できるようにする。薬物に報酬効果がある場合は自己投与反応が現れる。ヒトでの薬物依存と類似した状況にすることができる点で優れている。

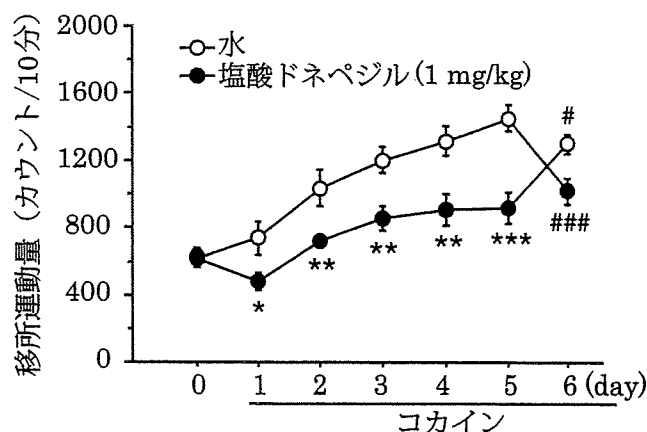


図 4.11 逆耐性試験 (感受性亢進試験) (Takamatsu et al., 2006)

報酬効果をもつ薬物の多くは、逆耐性現象を引き起こす。同量の薬物に対する反応性が、薬物の投与回数に応じて亢進する。移所運動量などを指標にすることが多い。コカインを1日1回投与し、その後の移所運動量を測定すると日を追って運動量亢進が増強する (白丸)。塩酸ドネペジルを前処置すると運動量亢進の増強が抑えられる (黒丸)。

### 4.2.3 遺伝子変異動物

ドーパミン欠乏マウスや MOP 欠損マウスなど、遺伝子変異動物が、快情動研究においてきわめて有用であることは前述した。ここでは遺伝子変異動物の類型を紹介する。

#### (a) 天然の突然変異動物

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) を起こすイヌの系統など、数多くの突然変異動物系統が樹立されている。

(b) 変異誘発による突然変異動物

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。

(c) トランスジェニック動物

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も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。胚操作技術はとくに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タンパク質を個体内で過剰に発現させることができる。

(d) 遺伝子欠損マウス (ノックアウトマウス)

ノックアウトマウス (knockout mouse) は、胚性幹細胞 (個体をつくるすべ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。

(e) ノックインマウス、時期や部位を限定させたノックアウトマウス

さらに最近では、ノックアウトマウスの作製方法を応用して、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こともできる。

(f) 特異的細胞欠損マウス

異なる種類の細胞では発現している遺伝子が異なることを利用して、特定の種類の細胞だけを除去したマウスの作製も行われている (Kobayashi et al., 1995)。とくに神経細胞にはさまざまな種類があり、それぞれ特異的なはたらきを担っていると考えられるので、特異的細胞欠損マウスを用いることで、各種の神経細胞の役割を動物個体レベルで調べることができる。



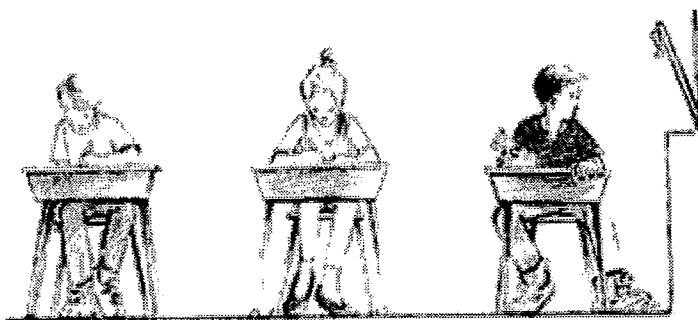


図 4.12 注意欠陥・多動性障害児 (Patricia et al., 1996)

注意欠陥多動性障害 (ADHD) は、小学生の約 5%が罹患する最も頻度の高い小児精神疾患の 1 つである。約 7 割の患児では、覚せい剤や覚せい剤と類似の作用をもつメチルフェニデートが奏効して、多動と注意欠陥が抑えられる。

#### 4.2.4 精神疾患

快の追求は依存につながることもある。逆に精神疾患によって快情動の発現が変化することもある。精神疾患の病態や発症機序の研究は、快情動の解明にもつながると期待できる。とくに、ヒトを対象とした研究では、動物実験ではわかりえない知見が得られる可能性がある。依存については次節で詳しく述べるので、ここでは他の精神疾患と快情動との関係について紹介する。

うつ状態になると、それまでは楽しいと思っていたことが楽しくなくなる。つまりうつ病は快情動が発現しにくくなるという特徴をもつ精神疾患である。したがって、うつ病の研究が快情動発現のメカニズムの解明に貢献する可能性が考えられる。とくに、うつ病の治療薬の多くがセロトニンシステムに影響する薬物であることから、抗うつ薬の作用機序に関する研究は快情動発現メカニズムにおけるセロトニンシステムの役割の解明につながる可能性がある（うつ病の詳細は第 6 章を参照）。

統合失調症には幻覚や妄想を特徴とする陽性症状と感情の平板化や認知障害を特徴とする陰性症状がある。統合失調症における感情の平板化に関する研究も快情動の理解につながると考えられる（統合失調症の詳細は第 5 章を参照）。

快は欲求の充足という側面がある。食欲、睡眠欲、性欲などさまざまな欲求があるが、これらの欲求を適切にコントロールすることができなくなる精神疾患がある。摂食障害、睡眠障害、注意欠陥・多動性障害 (ADHD; 図 4.12) などである（睡眠障害の 1 つであるナルコレプシーについては、第 9 章を参照）。ナルコレプシーの治療薬として用いられるメチルフェニデートの作用機序は覚せい

い剤と類似しているが、ナルコレプシー患者ではメチルフェニデートの乱用が起こりにくいことが知られている。また、快情動などがきっかけとなって脱力発作（カタプレキシー）が起こることもナルコレプシーの特徴である。さらに興味深いことにメチルフェニデートは ADHD の治療で最も使われている薬物でもある。健常者には興奮や多動を引き起こすメチルフェニデートが、ADHD 患者では逆に多動を抑制する。欲求制御機構に破綻をきたすこれらの精神疾患の研究も、快情動の理解につながるものである。

#### 4.2.5 遺伝子多型

2001 年にヒトゲノムの解読がなされた。しかし人類の遺伝子配列がすべてわかったわけではない。個々人で比較したとき、99.9%の遺伝子塩基配列は同じであるが、0.1%は異なっている。この 0.1%の塩基配列個人差がすべてわかれば、病気になりやすさや薬の効き方、性格に至るまで、その遺伝要因は明らかになると考えられる。なお、遺伝子配列の違いのなかで 1%以上の頻度で人類に存在するものを遺伝子多型といい、塩基配列の置換、欠損、挿入などがある。快情動発現においても遺伝要因による差異があると考えられるので、遺伝子多型と快情動発現との関連を明らかにすることで、快情動の遺伝子メカニズムが解明されると期待できる。

たとえば、多施設共同研究として、覚せい剤依存や覚せい剤精神病患者と健常者との間での遺伝子多型の頻度の比較がなされている。関連が予想されるさまざまな遺伝子について、その遺伝子多型と疾患との関連を解析した結果、図 4.13 に示すように、整合性の取れた関連が見いだされている（氏家，2004）。つまり、遺伝子が異なっても、遺伝子多型によってドーパミン神経伝達が進捗する場合は、乱用や依存になりやすく、覚せい剤精神病が発症しやすくて遷延化する。逆に遺伝子多型によってドーパミン神経伝達が弱められる場合は、覚せい剤精神病が重篤化しにくい。

ゲノム科学は日進月歩であり、今後ますます簡便・迅速で網羅的に遺伝子多型を判定することができるようになると考えられる。快情動発現の個人差における遺伝要因は、近い将来全容が明らかになる可能性がある。

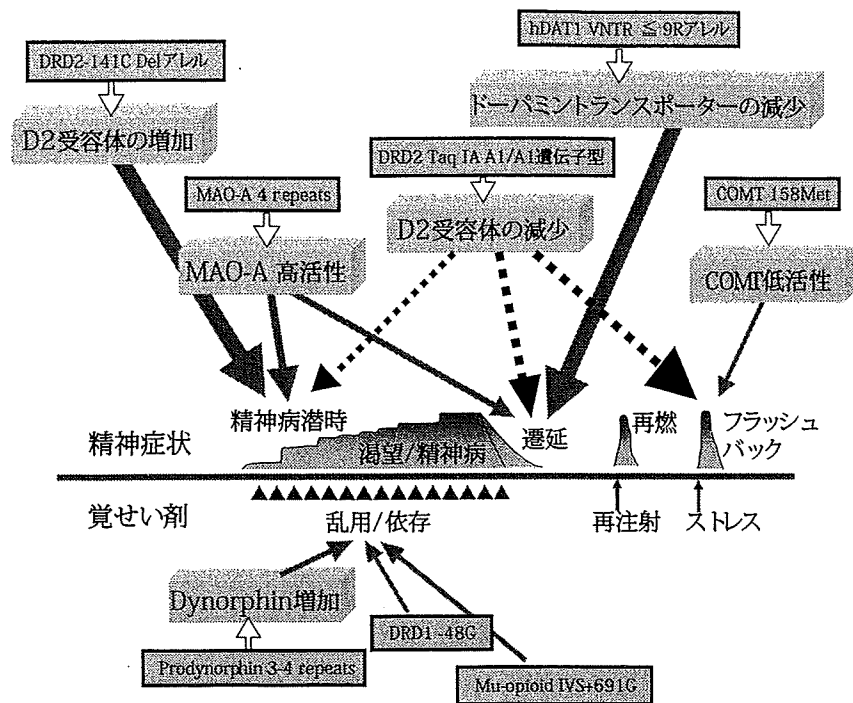


図 4.13 覚せい剤依存・精神病のリスクファクターとしての遺伝子多型 (氏家, 2004)

覚せい剤依存・精神病脆弱性の遺伝子リスクファクターの多施設共同研究である Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA) によって、覚せい剤依存・精神病と遺伝子多型との関連が解明されつつある。特に、ドーパミン神経伝達のレベルと依存・精神病との関連が、種々の遺伝子の解析を総合することで明らかになった。黒四角の囲み内は遺伝子多型、四角柱はその機能との関連を示す。実線矢印はリスクファクター、破線矢印はネガティブリスクファクター、矢印の太さはオッズ比を示す。

#### 4.2.6 痛みと鎮痛

##### (a) 鎮痛と快情動

快と不快が密接に関係していることは前述した。不快に含まれるものとして、痛みがある。痛みは、警告システムとして生体にとって重要なシステムであるが、過度の痛みは QOL (生活の質: quality of life) の低下を招く最たるものである。そして興味深いことに、痛みを取り除く最も強い鎮痛薬は、報酬効果をもつオピオイドである。鎮痛のメカニズムの研究は、快情動発現のメカニズムと少なくとも一部は重複していると考えられる。痛みは、情動の側面だけでなく、より科学的に取り組みやすい知覚の側面も併せもつことから、痛みと鎮痛の研究は、快情動研究の糸口であると考えられる。

図 4.14 に示すように、過度の痛みをコントロールする鎮痛経路が生体には備わっている。この下行性鎮痛経路は通常は抑制されているが、その抑制している神経細胞をオピオイドが抑制することで、脱抑制的に鎮痛経路がはたらくと

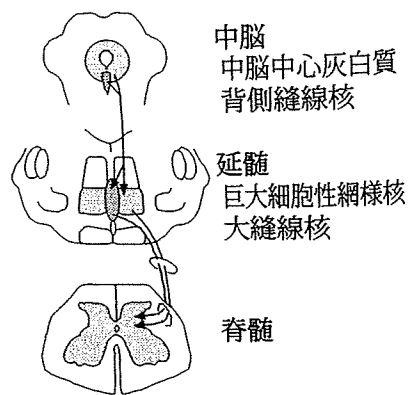


図 4.14 下行性鎮痛経路

オピオイドシステムによる鎮痛のメカニズムとして、下行性鎮痛経路の脱抑制的活性化が考えられている。中脳から延髄を経て脊髄に至る下行性鎮痛経路は、通常は抑制されているが、その抑制をしている神経細胞をオピオイドが抑制することによって鎮痛が引き起こされる。

考えられている。

#### (b) GIRK チャンネル

モルヒネなどのオピオイドはオピオイド受容体、 $G_{i/o}$  型の G タンパク質を介して、アデニル酸シクラーゼや電位依存性カルシウムチャンネルを抑制したり、GIRK チャンネルを活性化したりする。このような多岐にわた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、飲酒時に痛みに鈍くなることはよく知られているが、そのメカニズムもよくわかっていなかった。筆者らは、GIRK チャンネル遺伝子に異常をもつウィーバーミュータントマウスを用いることで、GIRK チャンネルを介した経路がきわめて重要であることを見いだした (Kobayashi et al., 1999; Ikeda et al., 2000)。正常な GIRK チャンネルは  $G_{i/o}$  タンパク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がもつ GIRK チャンネルは、遺伝子変異のためにそのような制御を受けない。このマウスでは、非ステロイド性抗炎症剤 (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 チャンネルが正常にはたらく必要がある (Ikeda et al., 2002)。さらに興味深いことに、Wickman らは GIRK チャンネルサブユニットの欠損マウスがコカインを自己投与しないことを報告しており (Morgan et al., 2003)、GIRK チャンネルが鎮痛だけでなく報酬効果においても重要な役割を果たすことが示されている。鎮痛で重要な役割を果たす MOP や GIRK チャンネルなどの研