

out adverse effects in some patients might cause underdosing or overdosing in other patients, which is often problematic in the clinic. Individual differences can be attributed to both genetic and environmental factors, although the relative influence of each of these factors can be diverse. Numerous molecules have been identified to be involved in the transduction, conduction, transmission and modulation of pain, as well as pharmacological effects of opioids. Further, many technologies of genotyping polymorphisms, most often single nucleo-

tide polymorphisms (SNPs), have been developed and advanced, leading to accelerated understanding of many associations between various genetic polymorphisms and sensitivity to pain and opioids. In this article, we review the evidence of these associations accumulated thus far.

key words : genetic polymorphism, pain, opioids, sensitivity

Atomoxetine のプロフィールと薬理作用

曾良 一郎¹⁾ 福井 麻美¹⁾ 池田 和隆²⁾ 笠原 好之¹⁾

抄録：注意欠如・多動性障害 (AD/HD) の病態としてカテコールアミン神経伝達の異常が推察されてきた。ドーパミン神経伝達が AD/HD の病態に重要な役割を果たすことが知られているが、ノルエピネフリン神経伝達の関与も示唆されている。中枢刺激薬である methylphenidate, 選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害薬である atomoxetine はともに前頭前野皮質におけるノルエピネフリントランスポーターに作用し、ドーパミン・ノルエピネフリン神経伝達を制御することで AD/HD の治療効果をもたらすと考えられる。一方、methylphenidate の依存に関与すると考えられている側坐核でのドーパミン神経伝達の増強は、atomoxetine ではみられない。中枢刺激薬は AD/HD 治療薬として有効性・安全性が確認されているが、非中枢刺激薬の atomoxetine の使用は AD/HD の薬物治療の可能性を拡大すると期待される。臨床精神薬理 12 : 1951-1956, 2009

Key words : norepinephrine, dopamine, transporter, methylphenidate, AD/HD

I. はじめに

注意欠如・多動性障害 (AD/HD) は多動、衝動性、注意力の欠如を特徴とする症候群である¹⁾。その病態は未だ不明であるが、カテコールアミンの神経伝達の異常が関与すると考えられている。これまでの治療薬である中枢刺激薬が主としてドーパミンやノルエピネフリンなどの中枢性カテコールアミンを増加させることから、AD/

HD の病態仮説としてカテコールアミン神経伝達の異常が推察されてきた。

AD/HD の病態に重要な神経伝達物質としてドーパミンが知られているが、ノルエピネフリン神経伝達も関与していることが報告されている²⁾。ノルエピネフリン神経伝達は、注意の処理過程や前頭前野皮質における知覚刺激への応答に関与していると考えられている^{1,12)}。青斑核でのノルエピネフリン神経細胞の活動が増加すると前頭前野皮質における応答が減少することから、青斑核での神経活動を抑制することが注意、覚醒、および認知機能の改善につながる可能性が示唆された²⁴⁾。

遺伝子解析においても、AD/HD はドーパミントランスポーター (DAT), ノルエピネフリントランスポーター (NET), ドーパミン D₁, D₄, D₅ レセプター, α₂ アドレナリンレセプターなどの遺伝子多型との相関が検討され、カテコールアミン神経伝達に関与する輸送体・受容体分子との関連が報告されている^{4,5,9,46)}。脳形態学的異常や機能

Pharmacological profile of atomoxetine.

- 1) 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
(〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1番1号)
Ichiro Sora, Asami Fukui, Yoshiyuki Kasahara: Tohoku University Graduate School of Medicine, Department of Biological Psychiatry, 1-1 Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai, Miyagi, 980-8574, Japan.
- 2) 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・精神生物学研究分野
Kazutaka Ikeda: Division of Psychobiology, Tokyo Institute of Psychiatry.

画像検査での異常の報告も、前頭葉皮質—大脳基底核を結ぶ神経回路にはほぼ集中しており、この領域でのカテコールアミン神経伝達の異常がAD/HDの病態に関連することを示唆している³⁹⁾。

本稿ではカテコールアミン神経伝達に作用するatomoxetineの薬理作用について概説し、AD/HD治療薬としてのプロフィールについて考察したい。

II. AD/HD 治療薬としての atomoxetine

AD/HDの治療ガイドラインにおいては、中枢刺激薬のmethylphenidateが第一選択薬として広く用いられてきた⁴³⁾。しかし、methylphenidateはAD/HD児の70~80%に効果が認められているが、残り20~30%は中枢刺激薬に反応しないとの報告もある⁴⁴⁾。中枢刺激薬は睡眠障害の副作用を伴う。従来の中枢刺激薬は半減期が短いことから午後の遅い時間帯や夕方の服用が必要な場合は不眠を引き起こすことがあった。ただし、現在では本邦でもmethylphenidateの徐放剤が使用可能となり、長い半減期により午後の遅い時間帯や夕方の服用を必要とするケースは多くない。

三環系抗うつ薬であるdesipramineやnortriptylineもAD/HDの治療薬の候補であった^{40,44)}。DesipramineとnortriptylineはNET結合能がDAT・セロトニントランスポーター(SERT)結合作用に比べて高いため、AD/HDに対して症状の改善効果を示した⁴⁴⁾。しかし、三環系抗うつ薬は、 α_1 アドレナリン、コリン、ヒスタミン受容体にも親和性があることから、口渇、便秘、鎮静作用および認知機能障害や、循環器系の副作用を引き起こす可能性があり、有用性が制限される。

Atomoxetineはノルエピネフリンの再取り込み阻害作用を有するAD/HDの治療薬として本邦で2009年4月に承認され、atomoxetine塩酸塩(ストラテラ[®])として使用可能となった。Methylphenidateはノルエピネフリンに加えてドーパミンの再取り込み阻害作用を有するが、atomoxetineはノルエピネフリンに比較的に選択的な作用を示し、ドーパミンへの作用は欠如しているという特徴を持つ。Methylphenidateは多くの臨床知見

からその有効性と安全性は認められているものの、適切な使用条件から逸脱する際には依存リスクを伴う^{30,39)}。一方、atomoxetineはドーパミンの再取り込み阻害作用を有さないことから、依存リスクを考慮することなく使用可能という利点がある。しかし、atomoxetineには効果発現に少なくとも4週間を要するという問題点がある。

III. モノアミントランスポーターへの atomoxetine の作用

モノアミン輸送体(トランスポーター)は、神経終末の細胞膜に存在し Na^+/Cl^- 依存性にモノアミンを神経終末内に取り込む膜蛋白質であり、アミノ酸トランスポーターなどとともにSLC6(solute carrier 6)と呼ばれる遺伝子ファミリーを形成している³⁹⁾。神経終末から放出されたドーパミン、ノルエピネフリン、セロトニンは、細胞膜モノアミントランスポーターにより神経終末に再取り込みされ、神経伝達が終了する。細胞膜モノアミントランスポーターは、モノアミンそれぞれの基質ごとに、対応する基質の作動性ニューロンの主に前シナプス神経終末の細胞膜に位置している³⁹⁾。中枢刺激薬や抗うつ薬は細胞膜モノアミントランスポーターに結合し、再取り込みを阻害、シナプス間隙に放出されたモノアミンの濃度を増加させることにより効果を示す³⁹⁾。Methylphenidateの類似化合物の場合、モノアミントランスポーターの一つであるDATへの結合親和性が強いほど、報酬効果もより強いことが知られている³⁹⁾。一方、抗うつ薬の多くも細胞膜モノアミントランスポーターの阻害効果を持つが、主にNETあるいはSERTに結合し、DATへの結合親和性は極めて低い点が特徴であり、報酬効果を与えることはないものと考えられる。

AtomoxetineはNETに高い親和性を示し、その親和性はSERTの約15倍、DATの約290倍高い⁶⁾。DesipramineやreboxetineはNETに強い親和性を持つが⁴⁵⁾、中枢刺激薬であるmethylphenidateはNETよりDATへの親和性が強い。ノルエピネフリン神経を選択的に破壊するDSP-4による脳内ノルエピネフリンの減少をatomoxetine

は妨げることから、atomoxetineはNETを阻害していることが確認された¹⁷⁾。Desipramineやreboxetineはatomoxetineと同様にDSP-4によるノルエピネフリンの減少を妨げたが、fluoxetineとmethylphenidateは効果がなかった。一方、セロトニン神経を選択的に破壊するpCAによるセロトニンの減少をatomoxetineは妨げなかったことから、atomoxetineはSERTを阻害しないことが示された。

前頭前野皮質ではDATの発現数が少なくNETの発現が比較的多いことから²⁷⁾、神経細胞へのドーパミンの再取り込みの一部がNETによって行われていると考えられる²⁸⁾。また、NETはノルエピネフリンとドーパミンに同程度の親和性を持っており²⁹⁾、細胞外に放出されたドーパミンはおそらくシナプス間隙を越えて拡散し、NETによって再取り込みされると考えられる¹¹⁾。

IV. Atomoxetineによるモノアミン神経伝達の制御

Atomoxetineの投与により前頭前野皮質ではノルエピネフリン・ドーパミンの再取り込みが選択的に阻害され、これらの細胞外での濃度を約3倍にまで増加させるが、セロトニン濃度には影響を及ぼさなかった⁹⁾。また、線条体や側坐核ではatomoxetineの投与による細胞外ドーパミン濃度の変化はみられなかった^{10,30)}。Atomoxetineの作用は、desipramineやreboxetineが前頭前野皮質ではノルエピネフリン・ドーパミンを増加させるが、側坐核²¹⁾や線条体²³⁾では増加させないことと一致する。

一方、methylphenidateは前頭前野皮質のみならず線条体や側坐核でも細胞外でのドーパミン濃度を増加させる。側坐核でのドーパミンの増加がmethylphenidateの報酬効果を生じさせ、依存リスクの要因になると考えられる^{18,19)}。実際、atomoxetineはサルを用いた動物実験において自己投与されなかったが、methylphenidateの自己投与の報告は依存リスクの要因を説明している^{14,42)}。

Atomoxetineは前頭前野の他に、後頭葉皮質、外側視床下部、背側海馬、小脳でも細胞外ノルエ

ピネフリン濃度を増加させた⁴⁴⁾。中枢刺激薬だけでなくatomoxetineも食欲不振などの消化器系の副作用が報告されている⁷⁾。視床下部でのノルエピネフリンは食物摂取を制御することから、atomoxetineによる食欲減少は視床下部におけるノルエピネフリン濃度の増加に起因している可能性がある²³⁾。

V. AD/HD動物モデルにおけるノルエピネフリン再取り込み阻害薬の作用

DAT欠損マウスは、新しい環境に置かれた際、野生型マウスと比較して極めて高い移所運動量を示す²⁹⁾。野生型マウスにmethylphenidateあるいはノルエピネフリン再取り込み阻害薬であるnisoxetineを投与すると、活動量が顕著に増加するが、対照的にDAT欠損マウスでは投与すると活動量が劇的に減少する。これは健常者への覚せい剤の投与が興奮や過活動を引き起こすにもかかわらず、AD/HD患者へは治療効果をもたらすことと一致している。これらの類似性から、DAT欠損マウスはAD/HDの動物モデルの一つと考えられている^{31,34,35)}。

脳内微量透析法を用いてDAT欠損マウスの細胞外ドーパミン量を測定すると、大脳基底核の細胞外ドーパミン量は野生型の約10倍であったが、前頭前野皮質では野生型と同程度のドーパミン濃度を示した²⁹⁾。また、野生型マウスではmethylphenidate投与後、線条体で細胞外ドーパミン量が顕著に増加していたが、DAT欠損マウスでは変化はみられなかった。これに対して、前頭前野皮質では、野生型マウス、DAT欠損マウスともにmethylphenidateによる細胞外ドーパミン量の顕著な上昇が確認された。この差異は、大脳基底核と前頭前野皮質でドーパミン神経の制御機構が異なることに起因すると考えられる。大脳基底核へ投射している黒質から線条体を含むドーパミン神経線維には、DATが多数存在するため、線条体でのドーパミンの再取り込みはDATによってのみ行われている。一方、前頭前野皮質のドーパミン神経終末上には、DATが少ないために²⁹⁾、ドーパミンの再取り込みの役割をNETが

代わりに果たしていると考えられている⁹⁾。

DAT欠損マウスには、SERTとNETが存在する。Methylphenidateやatomoxetineと同様にノルエピネフリン再取り込み阻害薬であるnisoxetineは前頭前野皮質のNETに作用し、NETによるノルエピネフリンおよびドーパミンの再取り込みを阻害するため、ノルエピネフリンとともにドーパミン濃度が上昇すると考えられる。AD/HDにおいては、辺縁系でドーパミン神経伝達が亢進しているのに対し、前頭前野皮質ではむしろ低下しているという仮説もあることから、この前頭前野皮質におけるドーパミン濃度の上昇が、methylphenidateのDAT欠損マウスの運動量低下作用に関与しているのではないかと考えられる³⁵⁾。

VI. ま と め

AD/HDの病態としてドーパミン神経伝達が重要な役割を果たすことが知られているが、ノルエピネフリン神経伝達に関与も示唆されている。AD/HDの中核症状に関与すると考えられる前頭前野皮質では、DATの発現数が少なくNETの発現が比較的多いことから、神経細胞へのドーパミンの再取り込みの一部がNETによって行われていると考えられる。中枢刺激薬であるmethylphenidate、選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害薬であるatomoxetineはともに前頭前野皮質におけるNETに作用し、ドーパミン・ノルエピネフリン神経伝達を制御することでAD/HDへの治療効果をもたらしていると考えられる。一方、薬物依存の病態に関与すると考えられている側坐核でのドーパミン神経伝達の増強は、methylphenidateでは引き起こされるがatomoxetineではみられない。中枢刺激薬はAD/HD治療薬として有効性・安全性が確認されているが、非中枢刺激薬のatomoxetineの使用はAD/HDの薬物治療の可能性を拡大するものと期待される。

文 献

- 1) Berridge, C. W., Arnsten, A. F., Foote, S. L.: Noradrenergic modulation of cognitive function: clinical implications of anatomical, electrophysi-

ological and behavioural studies in animal models. *Psychol. Med.*, 23: 557-564, 1993.

- 2) Biederman, J., Faraone, S. V.: Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, 366: 237-248, 2005.
- 3) Biederman, J., Spencer, T.: Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder. *Biol. Psychiatry*, 46: 1234-1242, 1999.
- 4) Bobb, A. J., Addington, A. M., Sidransky, E. et al.: Support for association between ADHD and two candidate genes: NET1 and DRD1. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.*, 134B: 67-72, 2005.
- 5) Bobb, A. J., Castellanos, F. X., Addington, A. M. et al.: Molecular genetic studies of ADHD: 1991 to 2004. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.*, 132B: 109-125, 2005.
- 6) Bymaster, F. P., Katner, J. S., Nelson, D. L. et al.: Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*, 27: 699-711, 2002.
- 7) Caballero, J., Nahata, M. C.: Atomoxetine hydrochloride for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin. Ther.*, 25: 3065-3083, 2003.
- 8) Carboni, E., Silvagni, A.: Dopamine reuptake by norepinephrine neurons: exception or rule? *Crit. Rev. Neurobiol.*, 16: 121-128, 2004.
- 9) Cook, E. H., Jr., Stein, M. A., Krasowski, M. D. et al.: Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am. J. Hum. Genet.*, 56: 993-998, 1995.
- 10) Coulter, C. L., Happe, H. K., Bergman, D. A. et al.: Localization and quantification of the dopamine transporter: comparison of [³H]WIN 35, 428 and [¹²⁵I]RTI-55. *Brain Res.*, 690: 217-224, 1995.
- 11) Cragg, S. J., Rice, M. E.: Dancing past the DAT at a DA synapse. *Trends Neurosci.*, 27: 270-277, 2004.
- 12) Dalley, J. W., Cardinal, R. N., Robbins, T. W.: Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 28: 771-784, 2004.
- 13) Di Chiara, G., Tanda, G. L., Frau, R. et al.: Heterologous monoamine reuptake: lack of transmitter specificity of neuron-specific carriers.

- Neurochem. Int., 20 Suppl. : 231S-235S, 1992.
- 14) Gasiior, M., Bergman, J., Kallman, M. J. et al. : Evaluation of the reinforcing effects of monoamine reuptake inhibitors under a concurrent schedule of food and i. v. drug delivery in rhesus monkeys. *Neuropsychopharmacology*, 30 : 758-764, 2005.
 - 15) Gether, U., Andersen, P. H., Larsson, O. M. et al. : Neurotransmitter transporters : molecular function of important drug targets. *Trends Pharmacol. Sci.*, 27 : 375-383, 2006.
 - 16) Greenhill, L. L., Halperin, J. M., Abikoff, H. : Stimulant medications. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 38 : 503-512, 1999.
 - 17) Grzanna, R., Berger, U., Fritschy, J. M. et al. : Acute action of DSP-4 on central norepinephrine axons : biochemical and immunohistochemical evidence for differential effects. *J. Histochem. Cytochem.*, 37 : 1435-1442, 1989.
 - 18) Kuczenski, R., Segal, D. S. : Effects of methylphenidate on extracellular dopamine, serotonin, and norepinephrine : comparison with amphetamine. *J. Neurochem.*, 68 : 2032-2037, 1997.
 - 19) Kuczenski, R., Segal, D. S. : Dynamic changes in sensitivity occur during the acute response to cocaine and methylphenidate. *Psychopharmacology (Berl)*, 147 : 96-103, 1999.
 - 20) Kuhar, M. J., Ritz, M. C., Boja, J. W. : The dopamine hypothesis of the reinforcing properties of cocaine. *Trends Neurosci.*, 14 : 299-302, 1991.
 - 21) Linnér, L., Endersz, H., Ohman, D. et al. : Reboxetine modulates the firing pattern of dopamine cells in the ventral tegmental area and selectively increases dopamine availability in the prefrontal cortex. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 297 : 540-546, 2001.
 - 22) Michelson, D., Allen, A. J., Busner, J. et al. : Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder : a randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Psychiatry*, 159 : 1896-1901, 2002.
 - 23) Morón, J. A., Brockington, A., Wise, R. A. et al. : Dopamine uptake through the norepinephrine transporter in brain regions with low levels of the dopamine transporter : evidence from knockout mouse lines. *J. Neurosci.*, 22 : 389-395, 2002.
 - 24) Pliszka, S. R., McCracken, J. T., Maas, J. W. : Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder : current perspectives. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 35 : 264-272, 1996.
 - 25) Raiteri, M., Del Carmine, R., Bertolini, A. et al. : Effect of sympathomimetic amines on the synaptic transport of noradrenaline, dopamine and 5-hydroxytryptamine. *Eur. J. Pharmacol.*, 41 : 133-143, 1977.
 - 26) Sesack, S. R., Hawrylak, V. A., Guido, M. A. et al. : Cellular and subcellular localization of the dopamine transporter in rat cortex. *Adv. Pharmacol.*, 42 : 171-174, 1998.
 - 27) Sesack, S. R., Hawrylak, V. A., Matus, C. et al. : Dopamine axon varicosities in the prefrontal division of the rat prefrontal cortex exhibit sparse immunoreactivity for the dopamine transporter. *J. Neurosci.*, 18 : 2697-2708, 1998.
 - 28) Shen, H. W., Hagino, Y., Kobayashi, H. et al. : Regional differences in extracellular dopamine and serotonin assessed by in vivo microdialysis in mice lacking dopamine and/or serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology*, 29 : 1790-1799, 2004.
 - 29) Sora, I., Wichems, C., Takahashi, N. et al. : Cocaine reward models : conditioned place preference can be established in dopamine- and in serotonin-transporter knockout mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 95 : 7699-7704, 1998.
 - 30) 曾良一郎 : 特集 II AD/HD の新しい薬物療法。メチルフェニデートの依存リスク。 *精神科*, 12 : 310-315, 2008.
 - 31) 曾良一郎, 笠原好之 : トランスポーターの遺伝子改変動物と精神神経疾患。中枢神経系のトランスポーターをめぐって。 *Clin. Neurosci.*, 10 : 1081-1083, 2008.
 - 32) 曾良一郎, 小林秀昭 : カテコラミントランスポーターと高次神経機能。 *自律神経*, 40 : 238-243, 2003.
 - 33) 曾良一郎, 猪狩もえ, 池田和隆 : 薬物依存とメチルフェニデート。シンポジウム「AD/HD の薬物療法—メチルフェニデートを巡って—」。 *精神経誌*, 110 : 941-945, 2008.
 - 34) 曾良一郎, 福井麻美 : 注意欠陥多動性障害 (ADHD) とモノアミントランスポーター。中枢神経系のトランスポーターをめぐって。 *Clin. Neurosci.*, 10 : 1146-1147, 2008.
 - 35) 曾良一郎, 福島 攝 : 脳の発達障害 ADHD はどこまでわかったか? *日本薬理学雑誌*, 128 : 8-12, 2006.
 - 36) 曾良一郎, 福島 攝, 山本秀子 他 : ADHD 動物モ

- デルとしてのドーパミントランスポーター欠損マウス. シンポジウム4 AD/HD 研究の新機軸—基礎と臨床のクロストーク. 脳と精神の医学, 18: 279-283, 2007.
- 37) 菅良一郎, 猪狩 もえ, 山本秀子 他: 依存性薬物の分子標的としてのモノアミントランスポーター. 日本薬理学雑誌, 130: 450-454, 2007.
- 38) Soucy, J. P., Mrini, A., Lafaille, F. et al.: Comparative evaluation of [³H]WIN 35428 and [³H]GBR 12935 as markers of dopamine innervation density in brain. *Synapse*, 25: 163-175, 1997.
- 39) Sowell, E. R., Thompson, P. M., Welcome, S. E. et al.: Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, 362: 1699-1707, 2003.
- 40) Spencer, T., Biederman, J., Wilens, T. et al.: Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 35: 409-432, 1996.
- 41) Swanson, C. J., Perry, K. W., Koch-Krueger, S. et al.: Effect of the attention deficit/hyperactivity disorder drug atomoxetine on extracellular concentrations of norepinephrine and dopamine in several brain regions of the rat. *Neuropharmacology*, 50: 755-760, 2006.
- 42) Wee, S., Woolverton, W. L.: Evaluation of the reinforcing effects of atomoxetine in monkeys: comparison to methylphenidate and desipramine. *Drug Alcohol Depend.*, 75: 271-276, 2004.
- 43) Wilens, T. E.: Mechanism of action of agents used in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 67(Suppl. 8): 32-38, 2006.
- 44) Wilens, T. E., Biederman, J., Prince, J. et al.: Six-week, double-blind, placebo-controlled study of desipramine for adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Psychiatry*, 153: 1147-1153, 1996.
- 45) Wong, E. H., Sonders, M. S., Amara, S. G. et al.: Reboxetine: a pharmacologically potent, selective, and specific norepinephrine reuptake inhibitor. *Biol. Psychiatry*, 47: 818-829, 2000.
- 46) Yang, L., Wang, Y. F., Li, J. et al.: Association of norepinephrine transporter gene with methylphenidate response. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 43: 1154-1158, 2004.

[特集: 学会シンポジウム]

メチルフェニデートの精神神経系に及ぼす影響*

池田和隆*¹ 高松幸雄*¹ 萩野洋子*¹ 曾良一郎*^{1,2}*¹(財) 東京都医学研究機構東京都精神医学総合研究所精神生物学分野*² 東北大学大学院医学系研究科精神・神経生物学分野

要約: メチルフェニデート (MPH: methylphenidate) は、過眠症の1つであるナルコレプシーや、発達障害の1つである注意欠如多動性障害 (AD/HD: attention-deficit/hyperactivity disorder) の治療薬として広く用いられている。MPH は、メタンフェタミンなどと同様に強い覚醒作用を持つことから、ナルコレプシーの治療効果のメカニズムは理解しやすい。これに対して、MPH が AD/HD の治療に役立つメカニズムはほとんどわかっていない。MPH を健常者が摂取すると覚醒・興奮して多動になるのに対して、AD/HD 患者では逆に鎮静効果が現れる。MPH は主にドパミントランスポーター (DAT) とノルエピネフリントランスポーター (NET) を標的とする。この標的の1つである DAT を欠損させた (DAT-KO) マウスが有望な AD/HD モデル動物として注目されている。MPH は、AD/HD 患者と同様に DAT-KO マウスにおいても、多動を抑制し、不注意を改善させ、意欲を高める。DAT-KO マウスの解析により、MPH の AD/HD 治療効果のメカニズムが解明される可能性が考えられる。

キーワード: メチルフェニデート, AD/HD, ドパミントランスポーター, モデル動物

メチルフェニデート (MPH: methylphenidate) の即放剤であるリタリンは、ナルコレプシーと難治性うつ病の治療薬として認可されていたが、2007年に乱用が社会問題となり、2007年年末には難治性うつ病は適応から外れた。リタリンは、難治性うつ病の診断により実際には注意欠如多動性障害 (AD/HD: attention-deficit/hyperactivity disorder) の治療および末期がん患者の覚醒の維持や倦怠感の改善にも広く用いられていたが、現在はそのような処方ではできなくなった。また、MPH は、適正流通管理委員会への登録の下で医師・管理薬剤師のみが扱うこととなり、その使用は厳しく規制されることとなった。AD/HD に関しては、同時期に、MPH の徐放剤であるコンサータが治療薬として認可された。このように、最近 MPH の取り扱いをめぐる情勢は急速に大きく変わり、臨床現場でも多少の混乱が起きている。しかし、AD/HD の治療薬として欧米のガイドラインで第一選択薬とされている MPH が日本で正式に認可された点は評価すべきであり、MPH の作用メカニズムの研究を一層進める必要があると考えられる。

本稿ではまず、MPH の精神神経系に及ぼす影響について、MPH の作用点や、MPH が治療薬として用いられている、あるいは用いられてきた疾患に対する効果の観点か

ら概説する。次に、メカニズムは未だに不明な部分が多いが、MPH が劇的な治療効果を示す AD/HD について、モデル動物の解析結果を中心に紹介する。

I. MPH の精神作用

1. MPH の生体内標的

MPH は、ピペリジン誘導体であるとともにアンフェタミン類と類似の分子構造を持つ化合物であり、中枢神経刺激薬に分類されるが、法的には第1種向精神薬であり、麻薬にも覚せい剤にも指定されていない (尾崎, 2005)。MPH はメタンフェタミンと同様に *d* 体と *l* 体があり、*d* 体が生理活性を有する。MPH の主な生体内標的は、ドパミントランスポーター (DAT) とノルエピネフリントランスポーター (NET) である。DAT と NET は、それぞれドパミン神経とノルエピネフリン神経の神経終末の細胞膜に局在しており、放出されたドパミンとノルエピネフリンを Na⁺/Cl⁻ 依存性に再取り込みする膜タンパク質である (Gether et al, 2006)。MPH は、メタンフェタミンやコカインと同様に、これらの分子のはたらきを阻害するので、シナプス間隙に放出されたドパミンとノルエピネフリンが高濃度になり、ドパミン神経伝達とノルエピネフリン神経伝達が亢進する。ただし、メタンフェタミンやコカインはセロトニントランスポーターのはたらきにも影響するのに対して、MPH はセロトニントランスポーターにはほとんど作用しない (Gatley et al, 1996)。

* 本論文は第 38 回日本神経精神薬理学会 (2008 年 10 月, 東京) におけるシンポジウム講演の記録である。

*¹ 〒156-8585 東京都世田谷区上北沢 2-1-8

E-mail: ikedak@prit.go.jp

(別刷請求先: 池田和隆)

略語 AD/HD: 注意欠如多動性障害 (attention-deficit/hyperactivity disorder), DAT: ドパミントランスポーター (dopamine transporter), MPH: メチルフェニデート (methylphenidate), NET: ノルエピネフリントランスポーター (norepinephrine transporter)

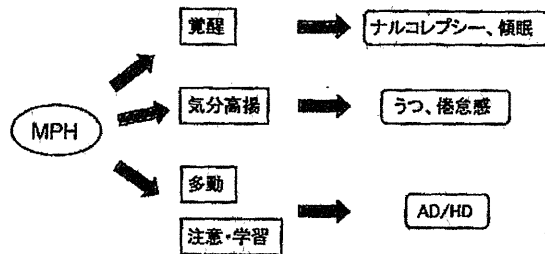


図1 MPHの精神神経作用と対象疾患。MPHは、覚醒作用、気分高揚作用を持ち、ナルコレプシーの治療薬であり、かつては難治性のうつや末期がん患者の傾眠や倦怠感の改善に用いられていた。また、MPHは健常者には多動や不注意を引き起こすが、AD/HD患者では治療効果を示す。

2. MPHが治療効果を示す疾患

MPHは、様々な精神作用を持ち、異なる疾患の治療に用いられている(図1)。まずMPHは、メタンフェタミンと同様に強い覚醒作用を持ち、過眠症の1つであるナルコレプシーの治療に用いられている。上記のように、MPHはドパミン神経伝達とノルエピネフリン神経伝達を亢進させるので、覚醒作用を有することは理解しやすい。このような覚醒作用を持つMPHは、末期がん患者などでも用いられてきた。大量のモルヒネなどのオピオイド性鎮痛薬を投与されている患者は、傾眠状態に陥りやすく、人生最後の貴重な時間のQOLが低下するので、MPHは意識レベルの維持のために臨床現場では、なくてはならない薬であった。

また、MPHは気分高揚作用を持ち、抗うつ薬で効果が不十分な難治性うつ病と遷延性うつ病の治療にかつて用いられていた。ドパミン神経伝達の亢進は、依存性薬物による報酬効果や摂食、性交などの自然報酬においても重要なメカニズムであると考えられていることから、MPHの気分高揚作用も理解しやすい。このような気分高揚作用は、末期がん患者の倦怠感の改善でも用いられてきた。

一方、MPHは発達障害の1つであるAD/HDに対しても治療効果を有する。しかし、そのメカニズムは未だに不明な部分が多い。MPHは、上記のように覚醒作用と気分高揚作用を有するので、健常者では多動や不注意を引き起こすが、AD/HD患者では逆に多動や不注意を抑える。このようなMPHの逆説的な効果(paradoxical effect)のメカニズムが明らかになれば、より良いAD/HD治療薬の開発やAD/HDの病態自体の解明にもつながるものと期待できる。

以下では、MPHの精神作用の中でメカニズムが最もわかっていないAD/HD治療効果に焦点を絞って論じたい。

II. MPHのAD/HD治療メカニズム

1. AD/HD患者におけるMPHの効果

AD/HDは米国精神医学会のDiagnostic and Statistical

Manual (DSM-IV)での診断名であり、不注意に関する9項目の中で6項目以上、多動性6項目と衝動性3項目の合計9項目の中で6項目以上の、いずれかあるいは両方が6カ月以上みられる場合であり、かつ7歳未満で発現した場合に診断される。小学生での有病率は3~7%と極めて高く、最も多い小児精神疾患の1つである。男女比が5:1と男児が多い点も特徴である。MPHは、AD/HD患者の約7割において奏効するが、残り3割ではむしろ症状が悪化する場合があるので注意が必要である。MPH奏効型のAD/HD患者では、MPHは多動を抑制して落ち着きを取り戻させ、不注意を減らして自尊心の低下を軽減する。また、MPHは意欲を向上させる効果も持つ。AD/HD患者では薬物依存のリスクが高いことが知られており、その原因としてMPHなどの中枢神経刺激薬による治療が原因である可能性が考えられたが、後の大規模な解析により、小児期のこれらによる適切な治療はむしろ薬物依存リスクを低下させることが示されている(Wilens et al, 2003)。

2. AD/HDモデル動物としてのDAT欠損マウス

AD/HDのモデル動物が各種提案されている(池田ら, 2005)。これらの中で、DAT欠損(DAT-KO)マウスはMPH奏効型AD/HDの最も典型的なモデル動物の1つと考えられる。Gainetdinovら(1999)は、MPHの主要な生体内標的であるDATを持たないマウスが顕著な多動を示し、この多動がMPHによって劇的に抑制されることを示した。

筆者らは、曾良ら(1998)が作製したDAT-KOマウスにおいて多動およびMPHによる鎮静効果を観察した(池田ら, 2005, 曾良ら, 2008)。また、意欲レベルを評価するために行った尾懸垂試験では、DAT-KOマウスにMPHを投与すると野生型マウスと同様に活動量が上昇し、MPHがAD/HD患者の意欲を高める効果と類似した薬効がDAT-KOマウスでも示された。脳内自己刺激試験では、DAT-KOマウスは電気刺激による報酬に強い固執を示した。これは、AD/HD患者が薬物依存に陥りやすいという疫学調査の結果(Gordon et al, 2004; Wilens, 2004)と整合性がある。さらに、注意欠如を評価するために能動回避試験を行ったところ、野生型マウスやヘテロ型マウスが目を追って回避行動を学習したのに対して、DAT-KOマウスはほとんど学習しなかった。しかし、MPHを投与するとDAT-KOマウスも学習するようになった。表1に示すとおり、DAT-KOマウスは野生型マウスとは異なるMPH反応性を示し、AD/HD患者と健常者におけるMPH反応性の違いと対応するものである。以上より、DAT-KOマウスは極めて有用なAD/HDモデル動物と考えられる。また、DATが無いマウスでAD/HD様行動のMPHによる治療効果が認められたことから、この治療効果ではDAT以外の標的が重要であると考えられる。

表1 DAT-KO マウスにおける MPH の効果

指標	野生型マウス	DAT-KO マウス
移所運動量 (多動)	↑	↓
能動回避率 (注意, 学習)	↓	↑
尾懸垂活動量 (意欲)	↑	↑
線条体細胞外ドパミン量	↑	→
前頭前野細胞外ドパミン量	↑	↑

次にマイクロダイアリス法によって細胞外ドパミン量に与える MPH の影響を解析したところ, DAT-KO マウスの線条体では細胞外ドパミンの上昇が認められなかったのに対して, DAT-KO マウスの前頭前野では細胞外ドパミンが野生型と同様に上昇した (表 1)。前頭前野では DAT はほとんど存在せず, NET が細胞外ドパミンを取り込んでいると考えられるので (Sesack et al, 1998; Carboni and Silvagni, 2004; Carboni et al, 2006), MPH が前頭前野の NET を阻害して細胞外ドパミンを上昇させたと考えられる。MPH の NET 阻害による前頭前野での細胞外ドパミンの上昇が AD/HD の治療と関係している可能性が考えられる。

MPH による AD/HD 治療効果は逆説的であり, メカニズムは未だに不明な点が多いが, DAT-KO マウスなどのモデル動物の解析は, その解明の有効な手段であると期待できる。近年進歩が著しい脳画像解析やゲノム解析などによる成果と相まって, AD/HD の病態解明が進み, より良い治療法が開発されることが望まれる。

おわりに

MPH は, 覚醒作用, 気分高揚作用を持ち, ナルコレプシーと AD/HD に対する治療薬として有用である。また, 難治性のうつや末期がん患者の傾眠や倦怠感に対しても治療効果が期待できる。一方, MPH には乱用される危険性があることも事実である。有用性と危険性の程度をより正確に明らかにして, 適応拡大を含む適切な取り扱い規制と適切な処方望まれる。同時に, 依存リスクの少ない代替薬の研究開発や適応が進むことも必要であろう。

Abstract: Kazutaka IKEDA^{*1}, Yukio TAKAMATSU^{*1}, Yoko HAGINO^{*1} and Ichiro SORA^{*1,2} (^{*1}Division of Psychobiology, Tokyo Institute of Psychiatry, 2-1-8 Kamikitazawa, Setagaya-ku, Tokyo, 156-8585 Japan; ^{*2}Department of Biological Psychiatry, Tohoku University Graduate School of Medicine) *Neuropsychopharmacological effects of methylphenidate*. *Jpn. J. Neuropsychopharmacol.*, 29: 121-123 (2009).

Methylphenidate (MPH) is widely used for narcolepsy, a sleep disorder, and attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD). Considering that MPH has stimulating and awakening actions, the mechanisms underlying the MPH effect on narcolepsy are easy to understand. On the other hand, the mechanisms underlying effects of MPH on AD/HD are largely unknown. While MPH induces hyperactivity in healthy humans, MPH reduces hyperactivity in AD/HD patients. The main target molecules of MPH are dopamine transporter and norepinephrine transporter. Interestingly, mice lacking dopamine transporter show AD/HD-like behaviors and MPH reactions like those in AD/HD patients. Analyses of mice lacking dopamine transporter may lead to a better understanding of the neuropsychological MPH effects.

Key words: Methylphenidate, AD/HD, Dopamine transporter, Model animal

(Reprint requests should be sent to K. Ikeda)

シンポジウム発表および本稿の執筆の機会を下さった星薬科大学の鈴木勉先生に感謝申し上げます。本稿の一部は厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「発達障害の病態解明に基づいた治療法の開発に関する研究 (15 公-3) (18 指-3)」における研究に基づく。

文献

- Carboni, E. and Silvagni, A. (2004) Dopamine reuptake by norepinephrine neurons: Exception or rule? *Crit Rev Neurobiol*, 16: 121-128.
- Carboni, E., Silvagni, A., Vacca, C. and Di Chiara, G. (2006) Cumulative effect of norepinephrine and dopamine carrier blockade on extracellular dopamine increase in the nucleus accumbens shell, bed nucleus of stria terminalis and prefrontal cortex. *J Neurochem*, 96: 473-481.
- Gainetdinov, R. R., Wetsel, W. C., Jones, S. R., Levin, E. D., Jaber, M. and Caron, M. G. (1999) Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science*, 283: 397-401.
- Gatley, S. J., Pan, D., Chen, R., Chaturvedi, G. and Ding, Y. S. (1996) Affinities of methylphenidate derivatives for dopamine, norepinephrine and serotonin transporters. *Life Sci*, 58: 231-239.
- Gether, U., Andersen, P. H., Larsson, O. M. and Schousboe, A. (2006) Neurotransmitter transporters: Molecular function of important drug targets. *Trends Pharmacol Sci*, 27: 375-383.
- Gordon, S. M., Tulak, F. and Troncale, J. (2004) Prevalence and characteristics of adolescents patients with co-occurring ADHD and substance dependence. *J Addict Dis*, 23: 31-40.
- 池田和隆, 高松幸雄, 萩野洋子, 中本百合江, 吉井光信, 福島 徹, 曾良一郎 (2005) ADHD のモデル動物の解析。脳と精の医, 16: 161-167.
- 尾崎 茂 (2005) Methylphenidate の薬理, 乱用と依存。臨精薬理, 8: 891-898.
- Sesack, S. R., Hawrylak, V. A., Guido, M. A. and Levey, A. I. (1998) Cellular and subcellular localization of the dopamine transporter in rat cortex. *Adv Pharmacol*, 42: 171-174.
- 曾良一郎, 猪狩もえ, 池田和隆 (2008) 薬物依存とメチルフェニデート。精神誌, 110: 941-945.
- Sora, I., Wichems, C., Takahashi, N., Li, X. F., Zeng, Z., Revay, R., Lesch, K. P., Murphy, D. L. and Uhl, G. R. (1998) Cocaine reward models: Conditioned place preference can be established in dopamine- and serotonin-transporter knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95: 7699-7704.
- Wilens, T. E. (2004) Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use disorders: The nature of the relationship, subtypes at risk, and treatment issues. *Psychiatr Clin North Am*, 27: 283-301.
- Wilens, T. E., Faraone, S. V., Biederman, J. and Gunawardene, S. (2003) Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics*, 111: 179-185.



依存治療薬とマーカーの探索

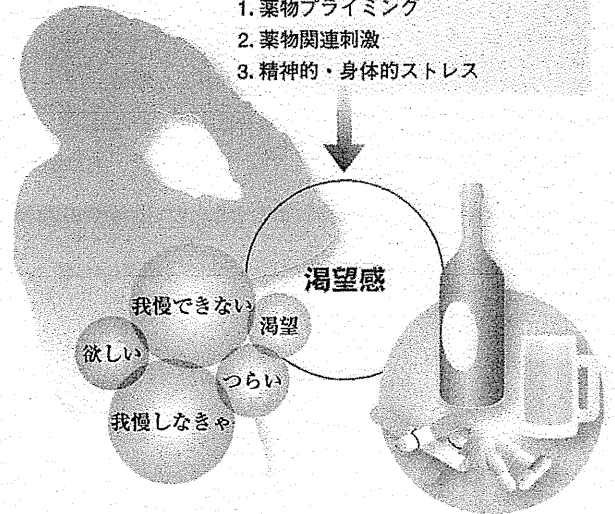
●山本秀子 ●高松幸雄 ●池田和隆

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

薬物依存が慢性化かつ再発しやすいのは、薬物への渴望感が、少量の薬物摂取(プライミング)や、薬物を思い出させる環境や事柄(キュー)、ストレスなどによって強められることが原因である。ここでは、薬物依存と渴望感などに関係する最近の知見、およびセロトニン神経系をターゲットとした依存治療薬開発の戦略について述べるとともに、セロトニン以外の依存治療候補薬、ならびに依存のマーカーの探索を紹介する。

依存は渴望感となって薬物の再使用を促す

1. 薬物プライミング
2. 薬物関連刺激
3. 精神的・身体的ストレス



薬物依存と渴望感

薬物依存の治療は困難である。それは渴望感が薬物プライミング、薬物関連刺激や精神的・肉体的ストレスなどによって強められ、それが再使用を招くからである(図1)。

現時点での依存の治療法としては、強制的に薬物を絶つ「断薬」や、入院により規則正しい生活を営ませる「作業療法」、また毒性や依存の少ない類似した薬物を摂取する「代替療法」が挙げられる。しかし一番の問題は、“薬物への渴望感を抑制する薬がない”ことである。また、覚せい剤依存の治療が普通の治療と異なり、気をつけなくてはいけない点は、長期間断薬しても、突然精神症状が再発することである(フラッシュバック)。

薬物依存の治療薬開発戦略

辺縁系皮質-線条体淡蒼球経路に神経適応(薬物に神経が順応して正常な神経とは異なる反応を示す)がおきていることが、依存の根底にあるといわれている。この神経経路は、気分、誘因動機づけや常習性にかかわっており、前頭葉、腹側被蓋野、黒質、背側線条体、側坐核の核(コ

ア)と殻(シェル)の部分^{*1}、それと、海馬、扁桃体、腹側淡蒼球で構成されている(図2ならびに本特集 P24~29 廣中の稿の図3も参照)。薬物を繰り返して使用すると、このうちの側坐核のドーパミン神経伝達に変化する。前頭葉から側坐核に投射するグルタミン酸神経も重要である(以下、主な神経、神経伝達物質などについては本特集P15【用語1】、P17【用語2】を参照のこと)。依存になると認知制御の異常や薬物を想起させる刺激に過大に反応する現象と関連している。

覚せい剤やコカインが精神依存をおこすのは、主に細胞膜上でドーパミンの再取り込みを担うドーパミントランスポーターへの作用に起因すると考えられてきた。しかし、Rochら⁽¹⁾、また曾良ら⁽²⁾は、ドーパミントランスポーターをもたないマウスでも、コカインに対する嗜好性を示すことをCPP法(CPP法については本特集 廣中の稿を参照)により明らかにした。さらに、ドーパミントランスポーターと、細胞膜上でセロトニンの再取り込みを担うセロトニントランスポーターの両方をもたないマウスでは、コカインに対する嗜好性が消失することも明らか

図1

依存の渴望感を高める三つの因子

薬物への渴望感は、少量の薬物を摂取すること(プライミング)や、薬物を想起させる刺激、そしてストレスによって高まる。

*1 側坐核の核(コア)と殻(シェル) 側坐核の上部に位置する部分を核、それを囲むように下部に位置するのが殻とよばれている。

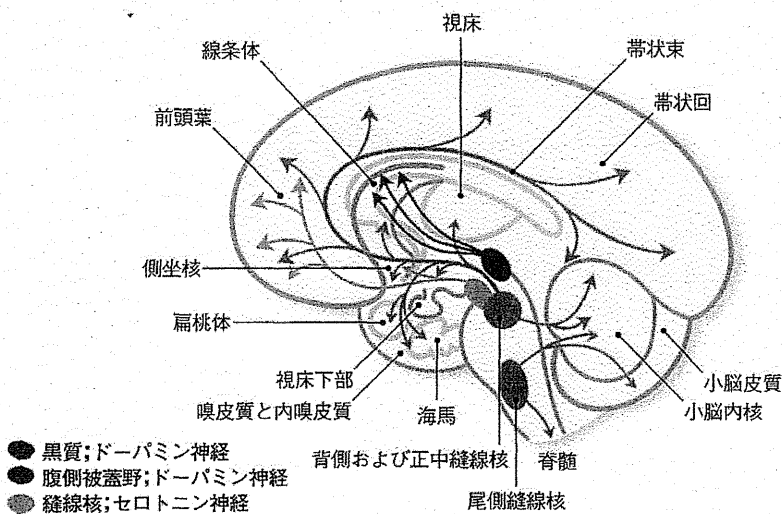


図2 ドーパミン神経およびセロトニン神経の投射部位(ヒト脳)

黒質に細胞体があり線条体に投射しているドーパミン神経(赤)と、腹側被蓋野に細胞体があり側坐核・前頭葉に投射しているドーパミン神経(青)、ならびに縫線核に細胞体があり脳全体に神経線維を送っているセロトニン神経(緑)について示した。

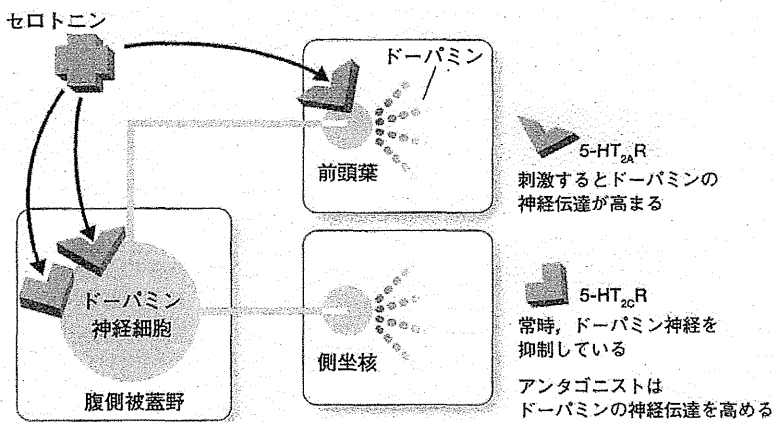


図3 セロトニン受容体によるドーパミン神経伝達の調節

セロトニンは、ドーパミン神経に存在するセロトニン受容体に結合してドーパミンの放出を調節する。そのセロトニン受容体のサブタイプによってドーパミン放出の調節は変わる。

かにした⁽³⁾。しかも、ドーパミントランスポーターがない状況では、セロトニントランスポーターの発現量が半分になるだけでコカインに対する嗜好性が消失した。このことから、覚せい剤依存の形成にはドーパミン神経系だけでなく、セロトニン神経系も重要な役割をはたしており、セロトニン神経系に影響する薬物は、覚せい剤依存治療薬の候補として考えられる。

われわれ研究チームでは、選択的セロトニントランスポーター阻害薬であるフルオキシセチン(商品名:プロザック)の覚せい剤嗜好性に対する影響をCPP法で調べた⁽⁴⁾。その結果、フルオ

キシセチンが覚せい剤に対する嗜好性を抑制することが明らかになった。フルオキシセチンは、覚せい剤再使用抑制薬の候補と考えられる。

辺縁系皮質-線条体経路のドーパミン神経は薬物依存の重要な焦点であるが、ドーパミン系に直接作用する薬物は、副作用のリスクが大きいため望ましい治療薬とはいえない。

一方、辺縁系皮質-線条体経路のドーパミン系およびグルタミン酸神経伝達系を、持続的または一過性に制御できるセロトニン系は、薬物依存の治療薬開発戦略において理想的な標的である。セロトニン神経は中脳の縫線核から脳全体に神経支配を伸ばしており、腹側被蓋野、側坐核、前頭葉、扁桃核、海馬および背側線条体にはとくに多くの神経終末が伸びている(図2)。ただ、問題は、セロトニン受容体の多様性が研究を進めるうえでの困難をもたらしていることである。

セロトニン受容体には7系統18種類が知られている。セロトニン2受容体(5-HT₂R)のうち、サブタイプである5-HT_{2A}Rと5-HT_{2C}Rはセロトニン受容体のなかでも主要なものであり、脳全体に存在する。辺縁系皮質-線条体経路には、この両方ともがある。これらの受容体はドーパミンの神経伝達を調節するはたらきがある(図3)。5-HT_{2A}Rは常にドーパミン神経を刺激しているのではなく、5-HT_{2A}Rアゴニスト^{*2}を入れたときに側坐核または前頭葉のドーパミンの放出を増加させる。一方、5-HT_{2C}Rは逆に抑制している。コカインを投与すると側坐核のドーパミン放出がおこるが、それは5-HT_{2C}Rアゴニスト^{*2}で増加し、非選択的な5-HT_{2A/2C}Rアゴニストであるケタンセリンおよび選択的5-HT_{2A}RアゴニストSR46349Bで抑制される。

これらの5-HT₂Rに作用するアゴニスト、アンタゴニストが、コカインで誘発されるげっ歯類の行動におよぼす影響を表1に示した。この表より、5-HT_{2A}Rのアンタゴニスト/5-HT_{2C}Rアゴニストの組合せは、コカインによっておこる行動量増加、薬物を認識する行為、自己投与回

*2 アゴニスト, アンタゴニスト, パーシャルアゴニスト
アゴニストは受容体に結合して機能を発現させる作用薬であり、アンタゴニストはこのアゴニストの作用を阻害する拮抗薬である。パーシャルアゴニストはフルに機能を発現させない部分作用薬をさす。

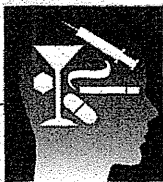


表1 セロトニン受容体のサブタイプとコカインで誘発される行動への影響(文献⁽⁵⁾より引用)

行動	5-HT _{2A} R		5-HT _{2C} R	
	アゴニスト	アンタゴニスト	アゴニスト	アンタゴニスト
行動量	↑	↓	↓	↑
薬物弁別	↑	↓	↓	↑
自己投与		効果なし	↓	↑
コカインによる再現		↓	↓	↑
キューによる再現		↓	↓	
GPP (獲得, 発現)		↓	↓	
条件づけ行動 (発現)			↓	↑

↑:増加
↓:減少

表2 依存治療薬候補薬物と期待される治療効果(文献⁽⁶⁾より抜粋)

薬物	治療薬もしくは治療候補薬物の効果
ニコチン(ニコチンガムおよび貼り薬)	ニコチンの経口・皮膚吸収により渴望感を抑制
メサドン(メタドン)	ヘロインの代替薬として使用
アルデヒド脱水素酵素阻害薬	抗酒薬として使用される
CRF-1受容体アンタゴニスト	ストレスを引き金とする再発の防止
ドーパミンD3受容体パーシャルアゴニスト	薬物関連刺激による再発の防止
ドーパミンD3受容体アンタゴニスト	薬物プライミングによる再発の防止
mGluR5アンタゴニスト	自己投与モデルでの効果
mGluR2/3アゴニスト	薬物関連刺激での再発防止
ピガバトリン	自己投与モデルでの効果(長期使用で副作用?)
アリピプラゾール	渴望感をやわらげる(用量で逆の効果?)

数を増やすなどの、依存患者と同様なモデル行動を抑制することから、治療薬として理想的であると考えられる。

依存の治療薬探索

現在、以下のような物質がすでに治療薬として用いられていたり、その可能性が調べられたりしている(表2)。

ニコチンを含む貼り薬や禁煙ガムは、ニコチン依存治療に効果が認められている。ただし、ニコチンは劇薬なので用量を超えないようにすることは重要である。

メサドンは合成鎮痛薬であり、ヘロインと同様にオピオイド^{*3}受容体に作用する。ヘロイン依存患者にヘロインの代わりに用いられるが、メサドンに対する依存が生じることがある。

アルデヒド脱水素酵素阻害薬はアルデヒドの酸化を抑制するので、少量の飲酒でも体内にアルデヒドが蓄積して不快感をもたらす。この作用を利用して、アルコール依存の治療に用いられている。

コルチコトロピン放出因子(CRF)-1受容体ア

ンタゴニストは、うつ病や不安に対する薬として製薬会社で開発が進められている。動物実験では、ストレスによるコカイン摂取の高まりを抑制するはたらきが認められている。

ドーパミンD3受容体パーシャルアゴニスト^{*2}は、ラットにコカインと関連する合図(キュー)を示したときの行動増加を沈静化させるはたらきがある。一方、ドーパミンD3受容体アンタゴニストは少量の薬物の摂取が引き起こすニコチンの自己投与や、コカインの薬物探索行動を阻止する。

代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ5(mGluR5)のアンタゴニストは、コカインなどの自己投与を抑制する効果が認められている。代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ2/3(mGluR2/3)のアゴニストは、コカインまたはヘロインと関連するキュー刺激による再発モデルで効果が認められている。

GABA(ガンマアミノ酪酸)のトランスアミナーゼの阻害剤であるピガバトリンはGABA濃度を上昇させる。コカインなどの自己投与実験で抑制効果が認められているが、長期間の使

*3 オピオイド、オピオイドペプチド、ミューオピオイド受容体アヘンアルカロイド(および合成誘導体)と、モルヒネ様薬理作用をもつ天然、または合成されたペプチドをオピオイドとよぶ。とくにペプチドの形のオピオイドはオピオイドペプチドとよばれ、エンドルフィンやエンケファリンが知られている。ミューオピオイド受容体は、モルヒネ系薬物と特異的に結合し、作用を発現するオピオイド受容体のサブタイプの一つ。

用では視野に障害がでるとの報告もある。

非定型抗精神病薬^{*4}のアリピプラゾール（商品名：エビリファイ）は、コカインによる渴望感や、メタンフェタミン精神病症状の改善に効果があるとの報告もあるが、用量によってはアンフェタミン（覚せい剤の一種）の摂取を増加させたという報告もある。

鍼（はり）と漢方薬

偶然、1972年に伝統的中国鍼が薬物依存の治療に効果があることがわかった。香港のウェン医師が手術麻酔に鍼を用いたところ、彼は患者たちが薬物依存であることを事前に知らなかったのであるが、それらの患者たちが鍼施術後に薬物への渴望感を覚えなくなるという現象を見つけた。さらに、ウェン医師らは別の40人の麻薬依存患者でも鍼治療の効果を確認した。現在では、アメリカおよびヨーロッパの800以上の薬物依存治療センターで、断薬症状（禁断症状）の治療として鍼治療がおこなわれている。ただし、鍼はヘロインなどオピオイドの断薬に臨床的な効果がみられるが、コカイン、アルコールやニコチンの再使用防止には効果がない。

漢方薬のうち、葛根はミトコンドリアのアルデヒド脱水素酵素2を阻害する成分やベンゾジアゼピン受容体に結合する成分を含み、アルコール依存治療に効果があるという報告がある。また、オタネニンジン（いわゆるアジア産の

朝鮮人参；ウコギ科）の仲間のアメリカ人参には、有効成分（Pseudoginsenoside-F11）が含まれており、モルヒネ、メタンフェタミン、コカインとアルコール依存に効果があったという報告が動物実験でなされている。ほかにも、インド人参（ナス科）と丹参（タンジン；シソ科）は動物実験で効果がみられたことが報告されている。しかしながら、これらの漢方薬による薬物依存治療の有効性については、大規模な臨床試験で証明する必要がある⁽⁷⁾。

薬物依存の最近のトピック

男性のほうが女性よりも薬物依存になる割合は多いが、生物学的な見地からは女性のほうが薬物への感受性が高いことが知られている。ラットを用いた実験では、雌のほうが雄よりもアンフェタミンなどの薬物による異常行動が現れやすく、卵巣を除去した雌ラットではアンフェタミンによる異常行動が減少することから、性によって薬物に対する感受性が異なっていることがわかる⁽⁸⁾。女性の依存を治療する場合には、より注意をする必要があるかもしれない。

最近、渴望感に関連する脳部位が島（insula）とよばれる部位であることが報告された⁽⁹⁾（図4）。最初にヒトで島と渴望感の関連が示されたのは、たまたま脳梗塞で島にダメージをこうむったヘビースモーカーであった。元ヘビースモーカーは「体が喫煙したいという気持ちを忘れたようだ」と述べている。そこで、島にダメージを受けた19人と他の脳部位にダメージを受けた50人を比べた結果、島にダメージを受けたグループは100倍禁煙しやすいことがわかったのである。この島は、アルコール、コカイン、ヘロインなどを渴望するときにも活性化する。動物実験でも島が薬物を欲しがると連動していることが報告されている。

現在、次世代に向けて、ナノテクノロジーを応用した治療薬の開発がおこなわれている。ドーパミン神経の情報伝達に重要なタンパク質であるDARPP-32（ドーパミンおよびサイクリッ

*4 非定型抗精神病薬

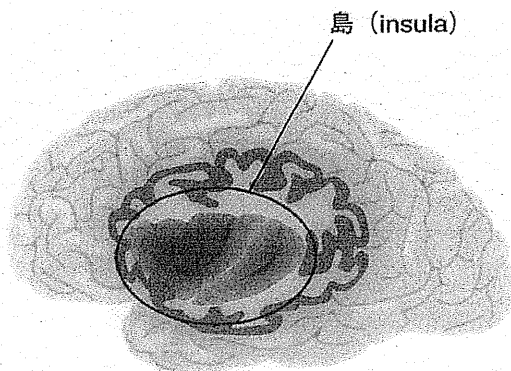
抗精神病薬とは、他の精神疾患に使用される場合もあるが、統合失調症の症状を軽減するはたらきをもつ薬をさす。

定型抗精神病薬は、主にドーパミン受容体をブロックすることで、統合失調症による幻覚・妄想などの陽性症状を抑えている。

これに対し、非定型抗精神病薬はドーパミン以外の伝達物質にも作用点を持ち、陽性症状ばかりでなく陰性症状や認知機能にも効果をもつものがある。また、副作用も少ないとされている。

図4 渴望感の主な責任部位とされる“島”の存在する脳部位

島は外側溝の深部に隠されていて表面からは見えない。（参考文献⁽¹⁰⁾を参考に作図）





クAMP調節性リン酸化タンパク質32)のsiRNA^{*5}を、金のナノロッドとの複合体(ナノプレックス)にして、ドーパミン神経に取り込ませることによって、薬物依存による過剰な神経伝達を抑制する目的の研究である⁽¹¹⁾。まだ培養細胞を用いた研究であるが、血液脳関門^{*6}を通過することが確認されており、将来的にさまざまな応用が期待される。

治療マーカーとしてのオピオイドシステム

コカイン依存の場合に、脳内のミューオピオイド受容体^{*3}の活性が薬物依存の再発と関連するという報告がある。オピオイド受容体とそれに結合するペプチドは辺縁系皮質-線条体淡蒼球経路に存在しており、ドーパミン、グルタミン酸およびGABA神経の活性を制御している。さまざまな薬物依存でも、使用した期間、脳内の部位に特異的なオピオイド受容体機能が変化する。同様に、受容体に結合するペプチドの合成と放出も影響される。この脳内のオピオイド受容体やオピオイドペプチド^{*3}を調節する機構に異常があると、依存になりやすいと考えられている。

コカイン依存モデル動物では、ミューオピオイド受容体活性とmRNAが増加する⁽¹²⁾。ミューオピオイド受容体欠損マウスでは、アルコール、コカイン、大麻など、オピオイド系薬物以外の薬物への嗜好性も減弱していることが報告されている⁽¹³⁾。われわれの研究チームでも、薬物依存の再発と関係するマーカーの探索を目的として、メタンフェタミン依存の長期断薬モデルマウスを作製し、かずさDNA研究所の協力を得て、cDNAアレイ解析をおこなった。メタンフェタミンを連続投与したマウスの前頭葉の遺伝子発現は、増加(赤系)するものもあれば減少する(青系)ものもあった(図5a)。その後、3週間マウスを断

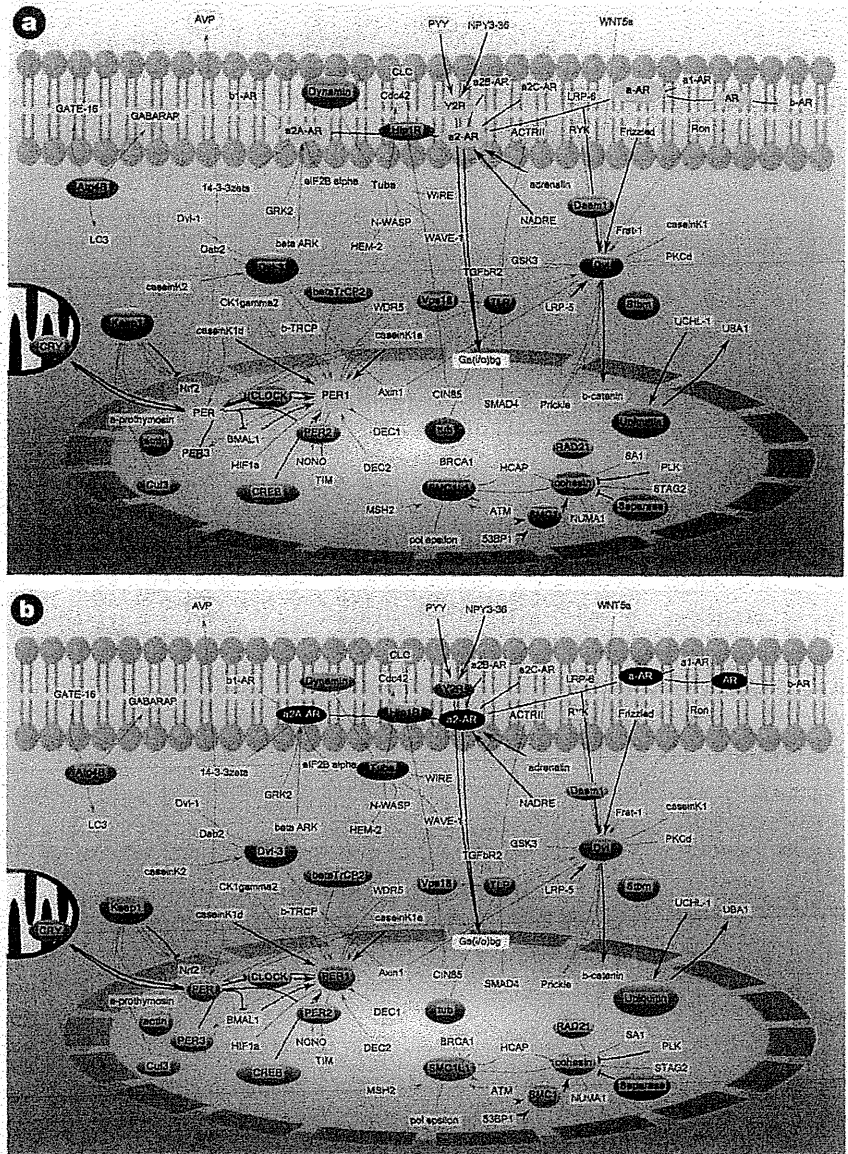


図5 メタンフェタミン依存モデルマウスの前頭葉における遺伝子発現変化

(a)は、メタンフェタミンを2週間連続投与した後に取り出したマウス前頭葉において、変化した遺伝子とそれらの遺伝子間の関連および細胞内の位置を示している。赤系(発現増加)と青系(発現低下)の遺伝子が存在する。その後、3週間断薬させたマウス前頭葉(b)では、(a)で変化していた遺伝子が緑(正常発現)に戻っているのがわかる(参考文献⁽¹⁴⁾より許可を得て転載)

薬させると、遺伝子発現変化はほぼ正常(緑系)に戻るが、いくつかの遺伝子は3週間後でも変化したままであった(図5b)。

覚せい剤再使用抑制薬の候補であるフルオキシセチンを投与することで遺伝子発現が正常に戻るのであれば、その遺伝子発現は薬物依存と関係する可能性がある。メタンフェタミン依存モデルマウスを作製し、1週間メタンフェタミンを体内から抜いた(断薬)のちフルオキシセチンを投与

*5 siRNA
siRNA (small interference RNA) は細胞への導入後、RNA誘導型サイレンシング複合体を形成する。この複合体がsiRNAとmRNAと結合した部分を認識して、mRNAを切断する。この現象はRNA干渉(RNA interference)とよばれる。

図6 メタンフェタミン依存モデルマウスの投与スケジュール

マウスを4群(SS, MS, SF, MF)に分けて、薬物処置を施した条件を示した。SSは正常マウス、MSは覚せい剤依存モデルマウス、MFは覚せい剤依存モデルをフルオキシセチンで処置したマウス、SFはフルオキシセチンを処置した正常マウスを表す。フルオキシセチン投与から24時間後に、図7で結果を示す試料を調製した。

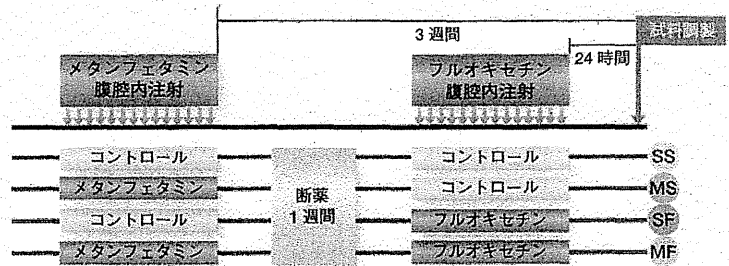
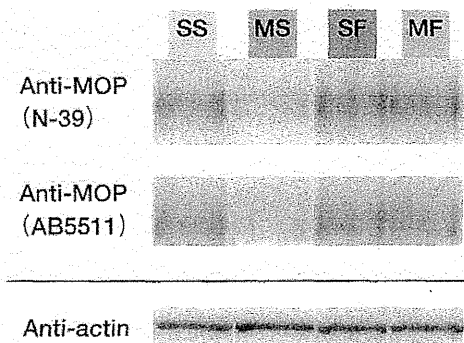


図7 メタンフェタミン依存モデルマウスの前頭葉でのミューオピオイド受容体の変化

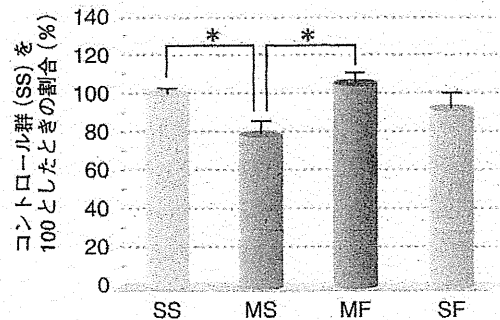
SS, MS, SF, MFマウスについては図6を参照。*は比較した群間で有意($p < 0.05$)な変化があることを示す。

a 前頭葉におけるミューオピオイド受容体の発現



上の二つのバンドは、ミューオピオイド受容体抗体 (Anti-MOP) を用いて、前頭葉のミューオピオイド受容体の量を示したものの。一番下のバンドはコントロールであるアクチンの量を示している。

b ミューオピオイド受容体の発現量



して、cDNAアレイを用いてフルオキシセチン投与により正常に戻る遺伝子を探索した(図6)。

その結果を図7に示す。メタンフェタミンを連続投与後、長期間断薬させると、マウスの前頭葉ではミューオピオイド受容体の発現量が低下したままであることが明らかになった (MSマウス)。さらに、このミューオピオイド受容体の発現量低下は、フルオキシセチンを連続投与することで正常に戻ることが明らかとなった (MFマウス)。したがって、脳内のミューオピオイド受容体は薬物依存のマーカーの候補として有望であると考えられる。

が認められた薬物もあるので、近い将来、渴望感を抑える薬物依存治療薬の登場が期待できる。

Profile

やまもと・ひでこ
東京工業大学大学院総合理工学専攻科博士課程終了、理学博士。国立精神・神経センター神経研究所、三菱生命科学研究所を経て、財団法人東京都医学研究機構東京都精神医学研究所に所属。

たかまつ・ゆきお
東邦大学にて医学博士取得。財団法人東京都医学研究機構東京都精神医学研究所に所属。

いけだ・かずたか
P17に掲載

おわりに

薬物依存の特効薬は未だに見いだされていないが、依存を治療するために必要な知識は集積されつつある。薬物依存の渴望感などを反映する生物学的なマーカーを明らかにすることは依存治療薬の効果判定に必要であり、脳内のオピオイド系が関係している可能性がでてきた。依存治療薬についても、すでに動物実験で効果

*6 血液脳関門
薬物の血中から脳内への移行を制限する機能をもつ血管内皮細胞。

参考文献

[1] Roch B A et al: Nat Neurosci 1(1998) 132-137
 [2] Sora I et al: Proc Natl Acad Sci USA 95(1998) 7699-7704
 [3] Sora I et al: Proc Natl Acad Sci USA 98(2001) 5300-5305
 [4] Takamatsu Y et al: Ann NY Acad Sci USA 1074(2006) 295-302
 [5] Bubar M J et al: Prog Brain Res 172(2008) 319-346
 [6] Elkashef A et al: Subst Abuse 29(2008) 31-49
 [7] Lu L et al: Am J Drug Alcohol Abuse 35(2009) 1-11
 [8] Becker J B et al: Front Neuroendocrinol 29(2008) 36-47
 [9] Naqvi N H et al: Trends Neurosci 32(2009) 56-67
 [10] Gray H: The insula of the left side, exposed by removing the opercula "Anatomy of the Human Body" (1918) Fig 731; Retrieved February 20, 2007, from http://www.bartleby.com/107/illus731.html
 [11] Bonni A C et al: Proc Natl Acad Sci USA 106(2009) 5546-5550
 [12] Gorelick D A et al: Psychopharmacology 200(2008) 475-486
 [13] Contet C et al: Curr Opin Neurobiol 14(2004) 370-378
 [14] Yamamoto H et al: "Prolonged Changes In Expression of Genes Underlying methamphetamine Abuse" Toolanay G H ed, Nova Science Publishers Inc(2007)

総論 依存症の生物学：最近の新展開

—特集にあたって

●池田和隆

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

物質依存症は、その発症が依存性物質の摂取という明確な原因であることから、もっとも生物学的な研究を進めやすい精神疾患といえる。また、依存症はうつ症状、幻覚や妄想などの精神病症状、睡眠障害などをともなうことも多いことから、その病態解明は他の精神疾患の解明にもつながると考えられる。最近、遺伝子解析や画像解析などの最新技術が依存症研究にもち込まれ、依存症の新たな機序が明らかになりつつある。

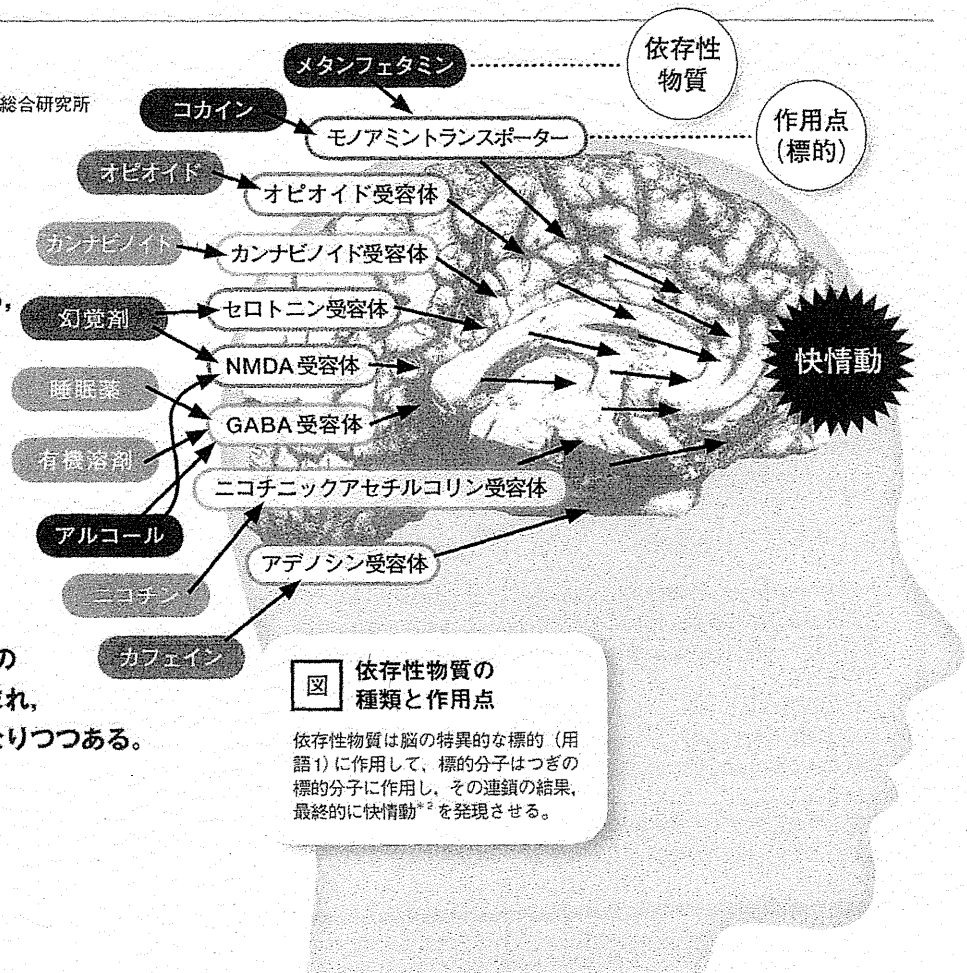


図 依存性物質の種類と作用点
 依存性物質は脳の特異的な標的（用語1）に作用して、標的分子はつぎの標的分子に作用し、その連鎖の結果、最終的に快情動^{*2}を発現させる。

依存症とは

「依存症」は、狭義には物質依存症を意味するが、最近では買い物依存、ギャンブル依存、人間関係での依存なども含めて広く用いられることもある。

依存症は精神疾患であり、アメリカ精神医学会の診断基準である「DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition)」⁽¹⁾においては、物質関連障害として、精神疾患のなかでもっとも多くのページが割り当てられている。DSM-IVの物質依存の診断

基準を表に示す。

依存症は、覚せい剤^{*1}やアルコールなどの摂取が原因であり、精神疾患のなかで原因が明確な数少ない疾患である。また、多くの場合、他の精神疾患を合併する。したがって依存症は、もっとも物質レベルでの研究をおこないやすい精神疾患であると考えられ、その病態解明は他の精神疾患の病態解明にもつながると期待できる。さらに、依存性物質は快情動^{*2}を引き起こす物質であることから、依存症の解明は、人間の意思決定に深く関与する快情動の発現メカニズムの解明にもつながる⁽²⁾。

*1 覚せい剤、幻覚剤
 覚せい剤にはアンフェタミンとメタンフェタミンの二つの化合物が含まれる。覚せい剤取締法によって、所持・使用・売買などが厳しく規制されている。
 幻覚剤には、リセルグ酸ジエチルアミド (LSD) やフェンサイクリジン (PCP) など多くの種類があり、その多くは麻薬に指定されている。

用語 1 依存物質の作用点について

モノアミントランスポーター

モノアミンは1個のアミノ基をもつ神経伝達物質で、ドーパミン、セロトニン、ノルアドレナリン、アドレナリンなどがある。メタンフェタミンやコカインは、モノアミントランスポーターのはたらきを阻害し、シナプス間隙のモノアミンの量を増加させて、モノアミンによる神経伝達を亢進させる。

オピオイド受容体

オピオイドとはモルヒネと類似の作用をもつ物質の総称。モルヒネやヘロインなどの生体外化合物と、エンケファリンやエンドルフィンなどの生体内物質が含まれる。オピオイド受容体には、ミュー、デルタ、カッパの3種類があり、いずれの活性化も鎮痛作用を引き起こす。モルヒネの主要な標的はミューオピオイド受容体である。

カンナビノイド受容体

大麻(マリファナ)に特異的な成分の総称。カンナビノイドのうち、 Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール(THC)には精神作用や鎮痛作用がある。THCの受容体にはカンナビノイド受容体1、2(CB1、CB2)があり、CB1は主に中枢神経系、CB2は主に免疫系の臓器で発現している。内在性のカンナビノイド受容体リガンドとして、アナンダミドが考えられてきたが、

現在では2-アラキドノイルグリセロールが主であると考えられている。

セロトニン受容体

セロトニン(5-hydroxytryptamine)はモノアミンの一つ。重要な神経伝達物質であり、気分の安定、血管収縮、胃酸分泌抑制など、さまざまな生理作用をもつ。トリプトファンから生体内で合成される。セロトニン受容体には1A、1B、1D、1E、1F、2A、2B、2C、3A、3B、3C、3D、3E、4、5A、5B、6、7の18のサブタイプが同定されており、そのうち五つ(セロトニン受容体3A、3B、3C、3D、3E)はイオンチャネルであり、残りの13はGタンパク質共役型受容体〔細胞膜7回貫通型のGタンパク質(グアニンヌクレオチド結合タンパク質)を介して神経伝達物質を受容し、細胞内にシグナルを伝える〕である。

NMDA受容体

NMDA(N-メチル-D-アスパラギン酸)型グルタミン酸受容体ともよばれる。興奮性の神経伝達を担う主要な神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体のタイプ。ナトリウムイオンだけでなくカルシウムイオンを透過する。記憶・学習や神経回路形成などの神経可塑性において重要な役割をはたしており、薬物依存の形成に関与することも知られている。フェンサイクリジンなどの幻覚剤の標的でもある。

GABA受容体

GABA(gamma-aminobutyric acid、ガンマアミノ酪酸)は、抑制性の神経伝達を担う主要な神経伝達物質の一つ。GABA受容体には、イオンチャネル型のGABA_A受容体と代謝型(Gタンパク質共役型)のGABA_B受容体がある。GABA_A受容体は、睡眠薬やアルコールによって阻害されることが知られている。

アセチルコリン受容体

アセチルコリンは、興奮性の神経伝達を担う神経伝達物質の一つ。記憶と関連するほか、副交感神経作用、心拍抑制、血管拡張など、さまざまな生理作用をもつ。アセチルコリン受容体には、ニコチンによって活性化されるイオンチャネル型のニコチンクアセチルコリン受容体と、ムスカリンによって活性化される代謝型(Gタンパク質共役型)のムスカリニックアセチルコリン受容体がある。

アデノシン受容体

アデノシンは、リン酸化されて、ATPとなりエネルギー輸送を担うほか、DNAやRNAの塩基の一つとして遺伝情報を担う、生物にとってきわめて重要な分子。また、アデノシン受容体を活性化して疲労、睡眠を誘発する作用ももつ。アデノシン受容体にはA1、A2A、A2B、A3の4種類が同定されており、いずれも代謝型(Gタンパク質共役型)受容体。カフェインはアデノシン受容体の拮抗薬。

依存症を引き起こす物質の種類と作用点

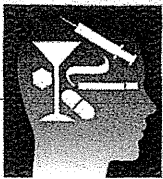
依存性物質には、覚せい剤(メタンフェタミンとアンフェタミン)やコカイン、オピオイド(ヘロインやモルヒネなど)、大麻の成分(カンナビノイド)、幻覚剤^{*1}(リセルグ酸ジエチルアミド、フェンサイクリジンなど)、睡眠薬(ベンゾジアゼピン、バルビツール酸など)、有機溶剤、アルコール、ニコチン、カフェインなど、さまざまな物質がある(図⁽³⁾ならびに用語1)。興味深いことに、これらの物質の多くは、植物から抽出され

たものやその誘導体である⁽⁴⁾。

また、依存性物質の作用点は、モノアミン(ドーパミン、セロトニンなど)のトランスポーター(輸送体)や、オピオイド受容体、カンナビノイド受容体、セロトニン受容体、NMDA受容体、GABA(ガンマアミノ酪酸)受容体、ニコチンクアセチルコリン受容体など(用語1)、シナプスの神経伝達に影響する特異的な分子である。

さらに、これらの標的分子のつぎの作用点、そのつぎの作用点と、研究が進んでおり、依存性物質の作用機序が分子レベルで明らかになりつつある。

*2 快情動
興奮性の快感やゆったりとした幸福感など、気持ちがよい状態。快情動を発現させる脳内システムは「報酬系」とよばれる。

表 DSM-IVにおける物質依存の診断基準(文献⁽¹⁾より抜粋・改変)

臨床的に重大な障害や苦痛を引きおこす物質使用の状態で、以下の三つ(またはそれ以上)が、同じ12か月の期間内のどこかでおこることによって示される。

- ① 耐性、以下のいずれかによって定義されるもの：
 - (a) 酩酊または希望の効果を得るために、いちじるしく増大した量の物質が必要
 - (b) 物質の同じ量の持続使用により、いちじるしく効果が減弱
- ② 離脱^{#1}、以下のいずれかによって定義されるもの：
 - (a) その物質に特徴的な離脱症候群がある
 - (b) 離脱症状を軽減したり回避したりするために、同じ物質(または、密接に関連した物質)を摂取する
- ③ その物質を摂取しだすと、当初思っていたよりも大量に、またはより長い期間、しばしば使用する
- ④ 物質使用を中止、または制限しようとする持続的な欲求または努力の不成功のあること
- ⑤ その物質を得るために必要な活動(例：多くの医師を訪れる、長距離を運転する)、物質使用(例：たて続けに喫煙)、または、その作用からの回復などに費やされる時間の大きいこと
- ⑥ 物質の使用のために重要な社会的、職業的または娯楽的活動を放棄、または減少させていること
- ⑦ 精神的または身体的問題が、その物質によって持続的、または反復的におこり、悪化しているらしいことを知っているにもかかわらず、物質使用を続ける(例：コカインによっておこった抑うつ^{#2}を認めているながら現在もコカインを使用、または、アルコール摂取による潰瘍の悪化を認めているながら飲酒を続ける)

#1 離脱

離脱症状とは、禁断症状を意味し、薬をやめると現れる症状。

#2 抑うつ

うつ病症状。うつ気分。

“依存性”の新たなメカニズム

依存性物質は快情動を発現させる。快情動が生まれるメカニズムとして、ドーパミン神経伝達为中心的に考えられてきた⁽⁵⁾(依存に関与する主な神経系について用語2に示す)。

メタンフェタミンやコカインは、シナプス間隙にあるドーパミンの回収を担うドーパミントランスポーターを阻害したり、逆流させたりすることで、ドーパミン神経伝達を亢進させる。オピオイドなど他の依存性薬物も、ドーパミン神経を抑制している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、快情動を発現させると考えられてきた。

しかし、最近の遺伝子組換えマウスを用いた研究によって、必ずしもドーパミン神経伝達が発現の唯一の要であるとは限らないことが明らかになってきた。曾良らは、ドーパミントランスポーターを欠損させたマウスでもコカインを欲しがることを見いだした⁽⁶⁾。さらに、

ドーパミントランスポーターに加えてセロトニントランスポーターを欠損させると、コカインをまったく欲しがらなくなる。セロトニントランスポーターだけを欠損させたマウスは、コカインを欲しがることから、コカインは、ドーパミン神経伝達とセロトニン神経伝達の両方を亢進させることで初めて快情動を引きおこすと考えられる。

一方、Richard D. Palmiterらは、ドーパミンを欠乏させた遺伝子改変マウスでも、モルヒネへの嗜好性が残存していることを見いだした⁽⁷⁾。つまり、ドーパミンがなくてもモルヒネは快情動を引きおこすと考えられる。

快情動の発現メカニズムは、従来考えられてきたよりもはるかに複雑であり、まだまだ研究が必要である。

依存症の研究

上記のように、遺伝子組換え技術などの新しい技術の導入によって、依存症のメカニズムの研究は新たな局面を迎えている。本特集では、

用語 2 依存に関与する主な神経系について

ドーパミン神経系

ドーパミン神経細胞の細胞体は、黒質(A9)と腹側被蓋野(A10)、間脳(A11~A15)に存在し、黒質からは線条体、腹側被蓋野からは側坐核や前頭前野、間脳からは下垂体間葉や正中隆起などへ軸索を投射する。A9神経は主に運動調節、A10神経は主に報酬系、A11~A15神経は下垂体ホルモンの分泌を調節している。

ドーパミン神経系は、依存症のほか、統合失調症、パーキンソン病、小人症など、多くの疾患と関係することが知られている。

セロトニン神経系

セロトニン神経細胞の細胞体は、大部分が中脳から延髄にかけて正中線付近に分布する縫線核群に存在する。B1~B6のセロトニン神経細胞は、下位の脳幹や脊髄へ軸索を投射する。B7~B9のセロトニン神経細胞は、大脳皮質、辺縁系、基底核、視床下部へ軸索を投射する。

抗うつ薬の重要な標的がセロトニントランスporterであることや、セロトニントランスporter阻害薬に抗不安作用があることから、セロトニン神経系は、抑うつや不安などの気分とかわかっていることが知られている。

GABA神経系

GABA(ガンマアミノ酪酸)神経系は脳内の抑制性の神経伝達を担う主要な神経系である。

GABA神経細胞は、脳内に広く分布し、GABAの放出によってシナプス後部の神経細胞を抑制するはたらきをもつ。これは、シナプス後部に存在するGABA_A受容体が塩素イオンチャンネルであるため、このチャンネルが活性化すると細胞外のマイナスに帯電した塩素イオンが細胞内に流入して細胞

膜がより分極し、神経細胞が興奮しにくくなることに主に起因する。

グリシン神経系も抑制性神経伝達を担う神経系であるが、グリシン神経細胞は主に脳幹や脊髄に分布する。

グルタミン酸神経系

グルタミン酸神経系は興奮性の神経伝達を担う主要な神経系である。

グルタミン酸神経細胞は、脳内に広く分布し、グルタミン酸の放出によってシナプス後部の神経細胞を興奮させるはたらきをもつ。これは、シナプス後部に存在するイオンチャンネル型グルタミン酸受容体がナトリウムイオンあるいはカルシウムを透過するイオンチャンネルであるため、このチャンネルが活性化すると細胞外のプラスに帯電したイオンが細胞外に流入して細胞膜が脱分極し、神経細胞が興奮しやすくなることに主に起因する。

これらの最新の生物学的な依存症研究について、第一線の研究者に解説いただいた。

遺伝子は塩基配列がまったく同じでも修飾のされ方によってその発現が大きく変わる。このような“エピジェネティクス”も依存症と関連していることが明らかになってきた [P18~23 成田らの稿]。

また、行動薬理学的解析技術^{*3}も、高度化すると同時に世界で共通化してきており、世界規模で研究が進んでいる [P24~29 廣中の稿]。依存症は、細胞や神経回路の可塑的な変化として捉えることができ、記憶や学習と類似のメカニズムであることも明らかになりつつある [P30~35 戸田の稿]。近年のヒト脳画像解析技術の進歩もいちじるしく、依存症者の状態に応じた脳活動を測定できるようになり、続々と新知見が得られている [P36~41 関根らの稿]。

さらに、これらの依存症の病態解明にもとづいて、研究成果の治療や予防への応用も模索されており、さまざまな候補治療薬や依存マ-

カーが挙げられつつある [P42~47 山本らの稿]。

今後も、現在おこりつつある依存症研究の進展がさらに進み、依存症の生物学的解明、精神疾患の生物学的解明、そして快情動発現メカニズムの解明につながることを期待される。

Profile

いけだ・かずたか

1989年、東京大学工学部反応化学科卒業。1991年、大阪大学大学院医学系研究科修士課程修了。1995年、新潟大学大学院医学系研究科博士課程修了。理化学研究所脳科学総合研究センター研究員を経て、2000年より東京都精神医学総合研究所主任研究員。2003年、同分子精神医学研究ディレクター。日本神経精神薬理学会理事。ニコチン・薬物依存研究フォーラム理事。鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会世話人。快情動発現の分子メカニズムの解明をライフワークとしている。

参考文献

- [1] 高橋三郎・大野裕・染矢俊幸訳：「DAM-IV-TR精神疾患の分類と診断の手引き」医学書院(2002)
- [2] 池田和隆：快情動と依存『精神の脳科学』東京大学出版会(2008) 71-100
- [3] Jerrold S M & Linda F Q: "Psychopharmacology: Drugs, the Brain, and Behavior" Sinauer Associates, Inc(2005)
- [4] リチャード・E.シュルテス：『図説 快楽植物大全』鈴木立子訳、東洋館林(2007)
- [5] Wise R A: Annu Rev Neurosci 19(1996) 319-340
- [6] Sora I et al: Proc Natl Acad Sci USA 98(2001) 5300-5305
- [7] Hnasko T S et al: Nature 438(2005) 854-857

*3

行動薬理学的解析技術
動物に薬物を投与して、その行動を解析する技術。薬物条件づけ場所嗜好性(CPP)試験、薬物自己投与試験、移所運動量試験など、多種多様な試験法が確立しており、薬物の開発や薬理効果の判定、報酬系の研究などに用いられている。