

依存性薬物により誘発される精神障害の機構の解明の研究

(研究期間:第Ⅰ期 平成12年度～平成14年度、第Ⅱ期 平成15年度～平成16年度)

研究代表者：鍋島 俊隆 (名古屋大学)

研究課題の概要

薬物依存とは生体と薬物の相互作用の結果生じた「薬物摂取をやめようと思ってもやめられない」状態であり、薬物依存を誘発する薬物が依存性薬物である。

本研究では、依存性薬物の中でも特に問題となっているメタンフェタミンなどの精神刺激薬と医療上の波及効果の大きいモルヒネなどのオピオイド系鎮痛薬に焦点を絞り、これら依存性薬物によって誘発される精神障害の機構を解明し、その診断、予防及び治療方法の確立を目指すものである。この研究目標を達成するために、研究班を分子生物学的研究、神経精神薬理学的研究、薬化学研究、臨床医学研究の4グループに分け、研究を行った。

(1) 総評 (相応の業績が挙げられている)

薬物依存は社会的にも大きな問題となっており、そのメカニズムや治療の研究が強く求められている。特に日本で多いアンフェタミン類(覚醒剤)に関する研究は重要であり、時宜を得たものである。本研究では、薬物依存の形成に関わる遺伝子の同定、モルヒネ耐性の発現機序解明、覚醒剤精神病患者の遺伝子多型の解明など、評価されるべき多くの結果を得ている。一方、それらの成果を統合的に勘案した上での予防法・治療法開発の基礎となる新規の作業仮説の提示にまでは至らなかったが、PETを利用した診断の可能性や新規治療薬候補の提示など評価できるものである。

以上のことから、本研究は相応の業績が挙げられていると評価できる。

<総合評価：B>

(2) 個別評価

①目標達成度

薬物依存に関与する遺伝子の同定については、Arc、Arcadlin などの新規遺伝子、tissue plasminogen activator、TNF- α 、MMP などの新規ターゲット、N-methyl-D-aspartate 受容体の NR1、NR2A (1) サブユニットなど多数が薬物依存形成に関与することを明らかにした。さらに、神経回路的研究を加えた結果、モルヒネ耐性は、アンチオピオイド機能が亢進することがその耐性形成に大きく関与することを明らかにした。モルヒネに代わる依存性の少ない鎮痛薬の候補物質の合成については、新規化合物 TRK-820 を見出し、薬物依存症治療効果について検討を行った。

薬物依存により誘発される精神障害の遺伝子診断と画像解析の開発においては、多施設共同研究である Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA) を発足させ、ゲノム試料の収集と関連解析を体系的かつ効率的に行った。その結果、V-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1、GABA-A 受容体 1 サブユニット、ヒスタミン H3 受容体など他多数の遺伝子において、覚醒剤精神病患者に特有の遺伝子多型が存在することが明らかになった。

さらに、画像診断に関する研究では、PET 解析によって脳内ドパミン、セロトニントランスポーター、およびセロトニン 5HT1 受容体が薬物依存症や薬物精神病の診断に利用できる可能性を示唆した。

薬物依存により誘発される精神障害の予防及び治療法の確立においては、TRK-820 は覚醒剤、コカイン或いはニコチン依存症の治療薬となる可能性が示された。TRK-820 の覚醒剤依存症治療作用の機序として、側坐核におけるドパミン遊離抑制作用が示唆され、さらに、薬物依存形成と関係があることが報告されているグリア細胞株由来神経栄養因子や TNF- α の産生を誘導する低分子ジペプチドの Leu-Ile が、薬物依存治療薬として有用であることを示した。

以上のことから、目標は概ね達成されていると評価できる。

②研究成果

薬物依存に関与する新規遺伝子をはじめ多くの関連遺伝子を発見したこと、薬物依存に神経グリア相関が重要であることを初めて明らかとしたこと、等は高く評価できる。

また、モルヒネの連続投与時にアンチオピオイドネットワークが形成されることを証明した、神経回路の可視化技術は独創的技術である。この技術は応用が広く、覚醒剤精神病の新しい回路解明などへの波及効果が期待できる。また、限られた臨床サンプルを集めるため、JGIDA を構築したが、更にこれを継続拡充することが、薬物依存だけでなく広く精神疾患の遺伝子研究を進める上で有用であると考えられる。

以上のことから、本研究は概ね十分な成果が得られていると評価できる。

③研究計画・実施体制

サブテーマ間の整合性は良好であり、研究代表者の指導性がうかがわれる。また、比較的安価な予算で成果を出しているサブテーマグループが多く、これらの点は評価できる。ただし、機序解明から予防治療法の確立までに 5 年間という研究期間の設定が妥当であったか、やや疑問が残る点もある。

以上のことから、研究計画・実施体制は概ね適切であったと評価できる。

④中間評価の反映

中間評価時の連携不足の指摘に対応するため、基礎分野と臨床分野の研究者によって多くの共同研究を実施し、その成果として多くの共著論文が得られた。また、もう一つの指摘事項である神経ネットワークの機能回復を確認する手段不足については、時間的不足から神経生理学的回路基盤の成果には至らなかったが、関連協力者を加えその取組はなされた。

以上のことから、中間評価の反映に関しては概ね反映されていると評価できる。

(3) 評価結果

総合評価	目標達成度	研究成果	研究計画・実施体制	中間評価の反映
B	b	b	b	b