

覚せい剤精神病の新規治療ターゲットとして可溶性エポキシド加水分解酵素の役割に関する研究

任 乾, 馬 敏, 橋本謙二

千葉大学社会精神保健教育研究センター

【研究の背景】

覚せい剤の乱用による精神神経障害は、現在日本だけではなく、世界で大きな社会問題になっている。特に覚せい剤の長期使用に伴う精神神経障害に対する根本的な治療薬がないのが現状であり、新規治療薬の開発が不可欠である。一方、代表的な脂肪酸であるアラキドン酸カスケードの中で、cytochrome 450 (CY 450s) によって代謝され形成されるエポキシ脂肪酸は、強い抗炎症作用を有し、精神神経疾患の病態に関わっていることが示唆されている。

これまでに、我々は代表的な精神疾患であるうつ病の病態にエポキシ脂肪酸を代謝する可溶性エポキシド加水分解酵素 (sEH: soluble epoxide hydrolase) が重要な役割を果たしていることを明らかにした (Ren Q, et al. PNAS 2016)。覚せい剤投与後の離脱症状としてうつ症状が認められることから、sEH が覚せい剤精神病の病態にも関わっている可能性があると考えた。本研究では、覚せい剤精神病の動物モデルを用い、覚せい剤の投与による行動異常における sEH の役割を明らかにすることを目的とする。

【目 的】

本研究の目的は、覚せい剤の使用によって生じる薬物依存や逆耐性などの行動異常における可溶性エポキシド加水分解酵素 (sEH) の役割を調べると共に、sEH 阻害剤 TPPU の効果を検討することである。

【方 法】

- 1: 雄性 C57BL/6N マウスに sEH 阻害剤 TPPU (N-[1-(1-oxopropyl)-4-piperidinyl]-N'-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-urea : 1.0 mg/kg、3.0 mg/kg と 10 mg/kg) を投与した後、覚せい剤 (3.0 mg/kg) を単回投与し、自発運動量装置 SCANET を用いて運動量を測定し、覚せい剤による行動異常に対する sEH 阻害剤 TPPU の効果を検討した。
- 2: 雄性 C57BL/6N マウスに覚せい剤を (3.0 mg/kg/day) を 1 日 1 回 5 日間繰り返す投与し、また毎日覚せい剤を投与する 1 時間前に sEH 阻害剤 TPPU を投与し、最終投与 1 週間後に低濃度の覚せい剤 (1.0 mg/kg) を投与し、覚せい剤の慢性投与による誘発した逆耐性に対する sEH 阻害剤 TPPU の予防効果を評価した。
- 3: 上記と同様に、野生型及び sEH の遺伝子欠損マウスを用い、覚せい剤単回及び繰り返す投与し、覚せい剤で誘発した行動異常と逆耐性における sEH の役割を検討した。

【結 果】

sEH 阻害剤 TPPU の前投与 (3.0 mg/kg と 10 mg/kg) は、覚せい剤の単回投与で誘発した自発運動量の増加を有意に抑制した。また、TPPU の前投与 (3.0 mg/kg) は、覚せい剤の繰り返す投与による逆耐性の形成を有意に抑制することが判った。さらに、野生型のマウスでは覚せい剤の単回投与による自発運動量の増加及び繰り返す投与によって誘発した逆耐性が認められたが、sEH の遺伝子欠損マウスにおいては覚せい剤の投与で誘発した行動異常を見られなかった。

【考 察】

本研究では、可溶性エポキシド加水分解酵素 (sEH) の阻害剤 TPPU が覚せい剤投与による行動異常を有意に抑制し、さらに sEH の遺伝子欠損マウスでは、覚せい剤の投与による行動異常を引き起こさないことが分かった。本研究の結果より、覚せい剤精神病の病態における sEH が重要な役割を果たしていることが強く示唆された。将来、sEH 阻害剤は覚せい剤精神病の治療薬としての可能性が示唆された。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

覚せい剤精神病では、日本だけではなく世界中で大きな社会問題になり、根本的な治療薬がないのが現状である。本研究では、覚せい剤の投与による精神神経障害における可溶性エポキシド加水分解酵素 (sEH) が重要な役割を果たしていることを見出し、さらにその阻害剤 TPPU が覚せい剤精神病の新規治療薬としての可能性を見出した。本研究の成果より、覚せい剤などの薬物依存の病態解明と新規治療薬の創製にも繋がると期待できる。

【参考・引用文献】

Ren Q, Ma M, Ishima T, Morrissette C, Yang J, Wagner KM, Zhang JC, Yang C, Yao W, Dong C, Han M, Hammock BD, Hashimoto K. Gene deficiency and pharmacological inhibition of soluble epoxide hydrolase confers resilience to repeated social defeat stress. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016; 29;113(13): E1944-52.