

麻薬依存症患者死後脳における各種受容体を介する三量体 G 蛋白機能活性化反応の検討

小田垣雄二

埼玉医科大学 神経精神科・心療内科

【研究の背景】

本邦の薬物依存症患者はアルコール依存が最も多く、覚せい剤依存がこれに次いでいる。ヘロインなどの麻薬類は、厳しい取り締まりのおかげで現時点ではそれほど社会問題化はしていないが、今後の動静についてはさらなる国際化の時代を迎え予断を許さない。現在のところ、本邦の麻薬依存研究は基礎研究が主体となっている。このような背景を鑑み、本研究では、麻薬依存症患者の死後脳における生化学的変化を検出することを最終目的として実験を施行した。

【目 的】

ヒト死後脳を用い、麻薬依存症者の脳内生化学的変化の検出を目的とする。

【方 法】

海外の死後脳バンクより供与を受けた背外側前頭前野皮質 (Brodmann 第 9 野) より調整した膜標品を用いた。40 例の精神神経疾患のない対照者からなる第 I 群と、麻薬依存症者 20 例と性別および年齢をマッチさせた対象者 20 例からなる第 II 群での検討を行った。膜標品における $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合を次の 2 つの方法を用いて行った。①従来の吸引濾過法、② $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ binding/immunoprecipitation assay。

【結 果】

第 I 群においては、 μ 、 δ 、 κ -opioid 受容体を介する $G_{i/o}$ の機能的活性化を含め、多くの受容体刺激を介した G 蛋白活性化反応を検出することが可能であった¹⁾。このうち、 μ -および δ -opioid 受容体を介した $G_{i/o}$ の活性化反応の最大値は年齢に伴って増加する傾向を認め、この傾向は特に男性で顕著であった。また、これらの受容体を介した反応は、いくつかの他の受容体を介した反応と関連していた。第 II 群での解析は方法②を用いたものの一部はすでに完了したが、方法①を用いた実験は現在なお進行中である。これまで完遂したうちでは、5-HT_{2A} 受容体を介する $G_{\alpha_{q/11}}$ の活性化反応において、麻薬依存症者群では対照群に比し、その最大反応が有意に低下し、また濃度反応曲線が有意に右方にシフトしていた。

【考 察】

μ -および δ -opioid 受容体を介した $G_{i/o}$ の活性化反応は加齢に伴って増大していくのかもしれない。また、この変化は男性のみに認められるものであるかもしれないことが示唆された。また、いくつかの他の受容体を介する反応との間に相関を認めた結果は、これらの受容体間での hetero-complex の存在を反映している可能性があるものと考えられた。麻薬依存症者では対照者に比較し、5-HT_{2A} 受容体を介する $G_{\alpha_{q/11}}$ の反応性が低下するとの結果を得たが、これが麻薬依存症の原因となる生化学的変化であるのか、長年の麻薬使用の結果であるかは今後の研究課題と言える。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

疼痛閾値は加齢によって変化することが知られており、今回得られたオピオイド受容体を介する反応の年齢との相関は、この現象の背景にある生物学的変化であるかもしれない。また、この年齢による反応性変化が特に男性に顕著に認められたことは、オピオイド受容体を介する反応の性差を考えるうえで興味深い所見と思われた。第 II 群での解析は現在なお進行中で終了していないものを残しているが、この研究を完遂することにより、麻薬依存症に関わる脳内の生化学的異常を網羅的に明らかにできるものと期待される。

【参考・引用文献】

- 1) Odagaki Y., Kinoshita M., Ota T., Meana J.J., Callado L.F., Garcia-Sevilla J.A. (2019) Optimization and pharmacological characterization of receptor-mediated $G_{i/o}$ activation in postmortem human prefrontal cortex. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* 124: 649-659.