

薬物依存症に対する免疫細胞制御を標的とした治療戦略

泉尾直孝

富山大学 学術研究部 薬学・和漢系 薬物治療学

【研究の背景】

メタンフェタミン (METH) を代表とする依存性薬物の乱用は深刻な社会問題となっている。METH は、脳内報酬系に強く作用することで強力な精神依存を引き起こし、またその乱用により幻覚・妄想などの精神症状を呈する。最近では、依存症は精神疾患の一つと考えられているが、METH 依存症に対する有効な治療法は存在せず、新規の薬物治療の開発が期待されている。

【目 的】

これまでに我々は、細胞外マトリックスタンパク質であるオステオポンチンを、脳内報酬系を構成する側坐核に局所投与したところ、METH のマウスへの連続投与によって誘導される依存様行動が抑制されることを報告している¹⁾。この知見から、脳内のオステオポンチン発現を増加させる薬物が、METH 依存に対する治療戦略となると考えられる。多発性硬化症治療薬であるグラチラマー酢酸塩 (GA) は、末梢免疫細胞に作用し効果を発現する。これまでに、アルツハイマー病モデルマウスへの GA の投与は、脳内オステオポンチン陽性マクロファージの増加を伴い、病態改善を示すことが報告されている²⁾。そこで本研究では、GA が脳内オステオポンチン発現量を増加させ、METH 依存形成を抑制できると仮説を立て、GA 投与が METH によって誘導されたマウスの依存様行動に与える作用とその機序について検討を行った。

【方 法】

マウスの行動に与える作用は、METH を皮下投与されたマウスの自発行動量および条件付け場所嗜好性試験を用いて評価した。オステオポンチンの発現は、免疫染色法を用いて評価した。オステオポンチン発現細胞の同定は、フローサイトメトリー法を用いて実施した。

【結 果】

METH (1 mg/kg) の投与は、マウスの自発行動量および METH 関連場所嗜好性の上昇を示した。一方、14 日間の GA (100 µg/マウス) 投与は、自発行動量の増加を抑制しなかったが、METH 関連場所嗜好性を抑制した。このことは、GA の反復投与が METH によって誘導された依存性行動を抑制することが示唆される。そこで、GA による依存性行動抑制作用にオステオポンチンが関与しているかを明らかにするため、薬物依存の形成に重要な脳領域である側坐核に着目し、オステオポンチンの発現を確認したところ、側坐核において細胞外マトリックス領域に含まれるオステオポンチンの増加が GA を投与したマウスにおいて認められた。さらに、METH および GA を投与した後に摘出した脳を破碎し、得られたシングルセルを抗オステオポンチン抗体により標識したのち、フローサイトメトリーに適用したところ、GA の投与により、脳内においてオステオポンチンを発現する細胞数が増加していることが明らかとなった。またさらにオステオポンチンを発現する細胞は、マクロファージではなく、既報²⁾と異なり、殆どがミクログリアであること、そしてそのミクログリアは細胞保護的な表面マーカー (CD206) を発現していることがあきらかとなった。さらに、オステオポンチン発現の誘導作用を有するインターロイキン-10 (IL-10) 陽性細胞

が GA 投与を受けた末梢循環血中において増加していることが明らかとなった。以上のことから、GA は、末梢血中において IL-10 陽性細胞を増加させ、脳内においてオステオポンチン陽性ミクログリアを増加させ、METH 誘導性の依存性行動が抑制されることが示唆される。

【考 察】

GA の投与は、METH により誘導される依存性行動を抑制することが示唆された。その機序は、依存性行動を抑制する作用を有するオステオポンチンの発現を細胞保護的なミクログリアにおいて増加によると考えられ、これは末梢血中の IL-10 陽性細胞の増加に起因することが示唆される。今後は、末梢血中で増加した IL-10 陽性細胞の脳内移行について検討するとともに、中和抗体や受容体アンタゴニストを用いた IL-10 シグナルのブロックが、GA による METH 依存の抑制作用を阻害できるかを検討し、IL-10 シグナルの重要性について検討する。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

GA は、免疫調整作用を介して多発性硬化症を改善する。これまでに、様々な神経変性疾患や精神疾患において、中枢性・末梢性免疫機能の異常が報告されていることから、GA はこれらの中枢神経疾患に対しても効果を示す可能性がある。既に医薬品として認可されている GA がこのような効果を有することが明らかとなれば、中枢神経系疾患に対する治療への早期応用が可能となる。

【参考・引用文献】

- (1) Fu et al., Involvement of the accumbal osteopontin-interacting transmembrane protein 168 in methamphetamine-induced place preference and hyperlocomotion in mice, *Sci. Rep.* 2017; 7(1):13084.
- (2) Rentsendorj et al., A novel role for osteopontin in macrophage-mediated amyloid- β clearance in Alzheimer's models, *Brain Behav Immun.* 2018;67:163-180.