

薬物依存における耐性獲得メカニズムの解明

臼井紀好

大阪大学大学院医学系研究科 神経細胞生物学講座

【研究の背景】

近年は、薬物、アルコール、ギャンブルだけでなく、ゲーム、スマホなど様々な依存症が急増しており、依存メカニズムの解明、及び治療法と治療薬の確立が求められている。依存とは精神的・身体的に依存して社会生活が困難な状態を指し、心身を著しく障害する。薬物依存を例に挙げると、我が国の薬物使用歴者は約 2.5%で、医療コストは年間 2000 億円と推定されており、深刻な社会問題となっている。依存の形成にはヒトの心理が巧みに利用されており、報酬と強化学習によって感受性が増加していく sensitization (感作)、ドーパミン受容体の減少など神経回路の遷移によって感受性が低下していく tolerance (耐性)、禁断症状が現れる withdrawal (離脱)、フラッシュバックが起こる relapse (再燃)を経て依存に陥る。また、薬物依存では中脳腹側被蓋野から側坐核と前頭前皮質に投射するドーパミン作動神経系が重要だと考えられている^{1,2)}。しかしながら、薬物耐性の獲得メカニズムについては未解明な部分が多い。

【目 的】

そこで、本研究では薬物耐性の獲得が依存形成の初期ステップとして重要だと考え、本研究では依存形成のメカニズムを理解するため、覚せい剤応答因子である *Zbtb16* に着目して薬物耐性の獲得メカニズムを解明することを目的とした。

【方 法】

7 週齢オスの野生型マウスと *Zbtb16* ノックアウトマウスを用いて覚せい剤であるメタンフェタミン (2mg/kg) の投与に対する反応を解析するため、オープンフィールド試験、場所嗜好性選択試験を行った。コントロールには生理食塩水を用いた。また、7 週齢オスの野生型マウスを用いてメタンフェタミン (2mg/kg) の投与を行い、各脳領域における *Zbtb16* の発現をリアルタイム PCR によって解析した。さらに、薬物耐性の獲得に関わる *Zbtb16* 特異的遺伝子群の探索を行うため、7 週齢オスの野生型マウスと *Zbtb16* ノックアウトマウスを用い、メタンフェタミン (2mg/kg) 投与群と非投与群の 4 群 (各群 5 匹、合計 20 匹) を用い、RNA シークエンスによる前頭前皮質の遺伝子発現解析を行った。4 群の発現変動遺伝子を比較し、クラスタリング、発現変動遺伝子解析、遺伝子オントロジー解析、細胞エンリッチメント解析を行った。

【結 果】

Zbtb16 ノックアウトマウスでは覚せい剤であるメタンフェタミンに対する応答と嗜好性が著しく低下した。また、メタンフェタミン投与によって、マウスの脳内では約 3 時間後に *Zbtb16* の発現がピークになり、その後は徐々に減少することを見出した。脳領域では前頭皮質、線条体、扁桃体、視床での発現が増加したが、海馬や腹側被蓋野では増加は検出できたものの有意差はなかった。RNA シークエンスによる遺伝子発現解析では、*Zbtb16* 特異的遺伝子群として 359 個の遺伝子を同定し、神経細胞よりもグリア細胞が神経回路の可塑性に関与する可能性が示唆された。

【考 察】

Zbtb16 は覚せい剤応答因子であり、*Zbtb16* ノックアウトマウスでは覚せい剤に対する応答と嗜好性が著しく低下した。本研究によって同定した遺伝子群の機能解析を行うことで、これまで機能が不明な *Zbtb16* 特異的シグナル経路が明らかになる可能性が期待される。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究課題が完成すれば、これまで機能が不明であった *Zbtb16* 特異的シグナル経路が明らかになり、薬物依存における新たな視点を提供できるため、新規治療標的の同定に繋がる可能性が考えられる。*Zbtb16* はオピオイドやアルコールにも応答する因子であるため^{3,4)}、本研究結果が他の依存にも共通する耐性獲得メカニズムの解明に繋がることを期待され、依存症全般における治療標的として、将来の治療法と予防法の開発に寄与できる可能性が高いと考える。

【参考・引用文献】

1. Nagai et al. Dopamine D1 receptors regulate protein synthesis-dependent long-term recognition memory via extracellular signal-regulated kinase 1/2 in the prefrontal cortex. *Learn Mem.* 2007, 14(3):117-125.
2. Wise AR. and Robble AM. Dopamine and Addiction. *Annu Rev Psychol.* 2020, 71:79-106.
3. Schuckit AM. A Critical Review of Methods and Results in the Search for Genetic Contributors to Alcohol Sensitivity. *Alcohol Clin Exp Res.* 2018, 42(5):822-835.
4. Browne JC et al. Epigenetic Mechanisms of Opioid Addiction. *Biol Psychiatry.* 2020, 87(1):22-33.