

ニュースプレスリリース

タイトル

薬物依存症の再燃・再発におけるグリア細胞株神経栄養因子 (GDNF) の関与

ポイント

- グリア細胞株神経栄養因子 (GDNF) 遺伝子欠損マウスでは、覚せい剤メタンフェタミン自己投与およびメタンフェタミン探索行動が増加した。
- GDNF 遺伝子欠損マウスでは、薬物による再燃・再発行動に対して脆弱性を示し、薬物関連刺激によるメタンフェタミン探索行動を持続させた。
- GDNF 誘導剤である疎水性ジペプチド『ロイシン - イソロイシン; Leu-Ile』は、一旦形成されたメタンフェタミンによる報酬効果と過感受性を抑制するばかりではなく、マウスにおけるメタンフェタミン探索行動の再燃・再発においても抑制効果を示した。

要旨

国立大学法人名古屋大学大学院医学系研究科（濱口道成研究科長）は、GDNF に薬物依存症の再燃・再発を抑制する作用があることを発見しました。これは医療薬学講座および医学部附属病院薬剤部の鍋島俊隆名誉教授（2007 年 4 月 1 日より名城大学薬学部教授）Yijin Yan 特任助教および丹羽美苗研究員らの研究グループの研究成果です。

薬物依存は、世界的に大きな社会問題であります。薬物依存症は長期間断薬しても、薬物の再利用および薬物関連刺激の提示によって容易に再燃・再発するため、臨床において薬物依存症の再燃・再発に対する治療が重要な課題となっています。しかし、薬物依存症の再燃・再発に関与する遺伝子は明らかになっておらず、さらに、治療薬の開発がなされていません。

今回、鍋島教授らの研究グループは、GDNF が薬物依存症の再燃・再発に関与し、GDNF 誘導剤である疎水性ジペプチド『Leu-Ile』が薬物依存症の再燃・再発における治療薬として可能性があることを世界に先駆けて明らかにしました。

本研究成果は、FASEB Journal 誌電子版 (2007 年 3 月 13 日)、Biological Psychiatry 誌電子版 (2007 年 1 月 9 日) および Biological Psychiatry 誌 (2007 年 4 月 1 日号) に掲載されました。また、2007 年 5 月 3 日の朝日新聞朝刊に掲載されました。

1. 背景

薬物依存症の再燃・再発に関与する遺伝的因子を調べるためには、遺伝子改変マウスを用いる方法がありますが、そのためにはマウスで薬物自己投与および薬物探索行動の再燃・再発モデルを作製する必要があります。鍋島教授らの研究グループは、カニューレシオンなどの手技が難しく、世界においてもほとんど確立されていないマウスでの薬物自己投与実験モデルを確立させることに成功しました。覚せい剤を用いて自己投与訓練を行ったマウスでは、自己投与行動が習得されました。このモデルでは、薬物依存にしたマウスからメタンフェタミンを退薬し、自己投与行動を消去

させた後、低用量のメタンフェタミンを再投与あるいは薬物投与時に提示していたランプを点灯すると、薬物探索行動が再発します。即ち、マウスのメタンフェタミンの再燃・再発現象の再現にも成功しています。これは、一度治療を受けた薬物依存患者が注射器を見ることで再び薬物に対する渴望が生じるという現象を的確にとらえた臨床に最も近い実験モデルであります。このモデルを用いて、薬物依存抑制作用が報告されている GDNF が薬物依存において最重要視されている再燃・再発現象に関与しているかを検討し、さらに GDNF を脳内において増加させる低分子化合物であります疎水性ペプチド『Leu-Ile』の薬物依存症の再燃・再発における治療薬としての可能性を検討しました。

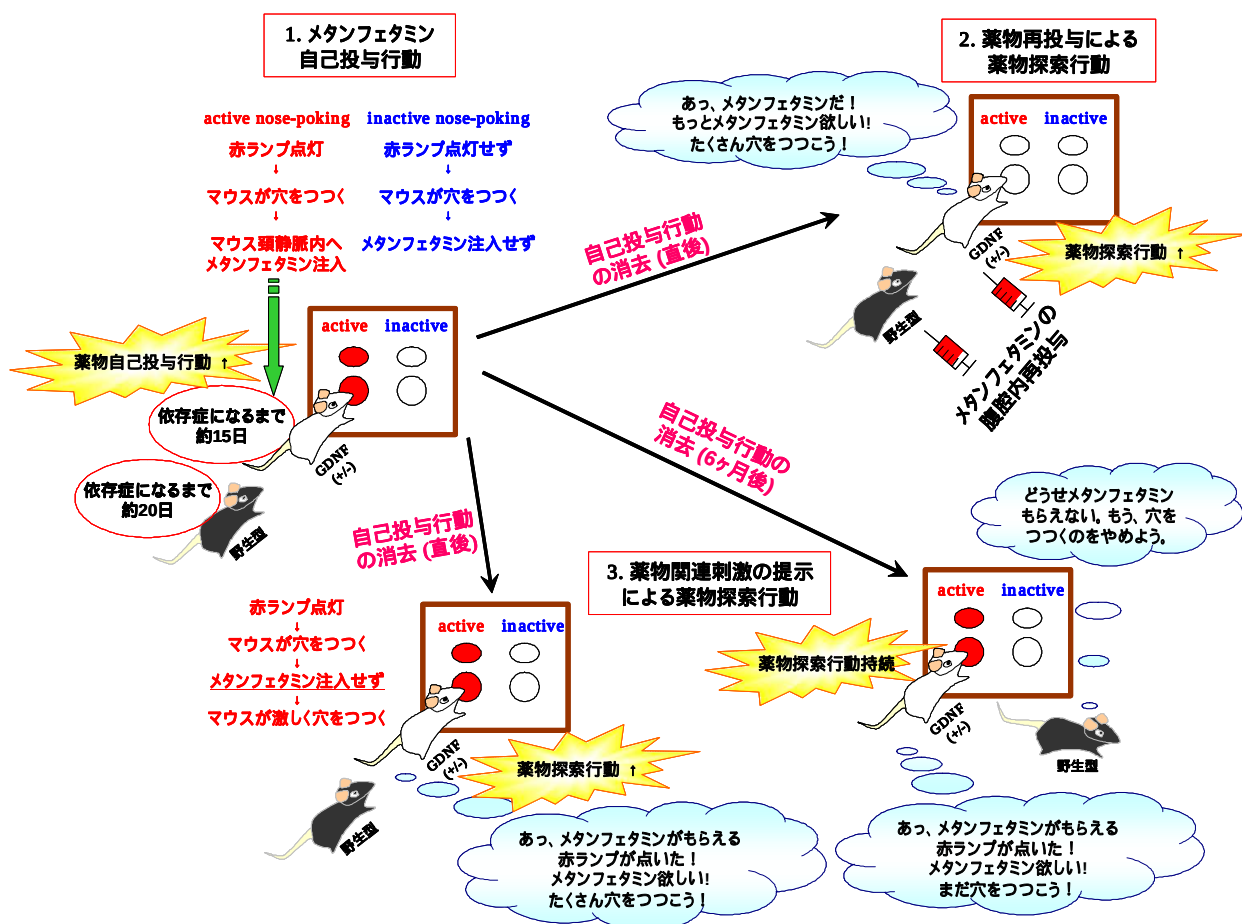
2．研究成果

Yan らは、赤ランプが点灯した時にその下にある穴をつつくと、マウス頸静脈のカテーテルから少量のメタンフェタミンが得られるオペラント装置を作製しました。野生型マウスと、GDNF 遺伝子欠損マウスをそれぞれこの装置内に入れ、常にメタンフェタミンを求め続ける依存症になるまでの日数を比較しました。野生型マウスでは平均 20 日かかりましたが、GDNF 遺伝子欠損マウスでは平均 15 日でありました。穴をつついてもメタンフェタミンを注入しなくしても、野生型マウスと比較して、GDNF 遺伝子欠損マウスでは、メタンフェタミンを求めて穴を激しくつつく行動を続けました。すなわち、GDNF 遺伝子欠損マウスでは、メタンフェタミン自己投与およびメタンフェタミン探索行動が増加することを示しました (図参照)。また、野生型マウスと比較して、GDNF 遺伝子欠損マウスでは、自己投与行動の消去直後に低用量のメタンフェタミンを投与すると、薬物探索行動が強く再発しました。薬物関連刺激の提示による薬物探索行動の再発は、野生型マウスでは自己投与行動の消去から 3 ヶ月後まで認められたのに対して、GDNF 遺伝子欠損マウスでは、6 ヶ月経っても観察されました。したがって、GDNF 遺伝子欠損マウスでは、薬物による再燃・再発行動に対して脆弱性を示し、薬物関連刺激によるメタンフェタミン探索行動を持続させることも明らかにしました (図参照)。これらの結果から、GDNF が覚せい剤依存症の再燃・再発において抑制的に働いていることが示唆されました。

これと並行して、丹羽らにより、マウスに『Leu-Ile』を投与すると、薬物依存を抑制する働きを持つタンパク質 GDNF が、脳内で増加することが明らかとなりました。マウスに 9 日間続けてメタンフェタミンを投与し依存状態にしたマウスに、『Leu-Ile』を 5 日間投与すると、マウスに見られた症状が改善しました。さらに、『Leu-Ile』は、マウスにおけるメタンフェタミン探索行動の再燃・再発においても抑制効果を示しました。末梢投与により脳内で GDNF を産生する『Leu-Ile』がメタンフェタミン依存の再燃・再発における新規治療薬になり得る可能性が示唆されました。

3．今後の展開

本研究で確立した薬物探索行動の再燃・再発モデルは、薬物探索行動の再燃・再発に関与する特定遺伝子を同定するための新たな手法として遺伝子改変マウスを用いることを可能として有用なモデルであると考えられます。GDNF およびその誘導剤『Leu-Ile』の薬物による再燃・再発行動に対する抑制作用メカニズムを明らかにすることで、薬物依存の形成機構が明らかとなり、治療薬の開発につながると考えられます。



問合せ先

名古屋大学大学院医学系研究科医療薬学・医学部附属病院薬剤部

電話：052-744-2674 Fax：052-744-2682

E-mail: tnabeshi@med.nagoya-u.ac.jp

鍋島俊隆（なべしまとしたか）名誉教授

（平成19年3月31日に定年退職、4月1日以降名古屋大学名誉教授、現在、名城大学薬学部教授）

広報担当

名古屋大学医学部・医学系研究科総務課総務第一掛

電話：052-744-2774 Fax：052-744-2785

E-mail: iga-soukika@post.jimu.nagoya-u.ac.jp