

タイトル

疎水性ジペプチド『ロイシンーイソロイシン』は薬物依存を抑制する
一覚せい剤および麻薬依存症治療薬の開発を目指してー

ポイント

- 疎水性ジペプチド『ロイシンーイソロイシン; Leu-Ile』は脳内で薬物依存抑制タンパク質を誘導する。
- 疎水性ジペプチド『Leu-Ile』により薬物依存を予防および治療できる可能性がある。
- 疎水性ジペプチド『Leu-Ile』による薬物依存抑制作用の機序を明らかにした。

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、疎水性ジペプチド『Leu-Ile』に覚せい剤や麻薬などの薬物依存症状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・医学部附属病院薬剤部の鍋島俊隆教授・丹羽美苗大学院生らの研究グループの研究成果です。

覚せい剤や麻薬による薬物依存は、自殺、犯罪等につながる場合が多く大きな社会問題になっています。多額の国家予算が投入され、世界各国で多くの研究者が薬物依存形成のメカニズムを明らかにするための研究に行っています。しかし、薬物依存に対する治療薬の開発には至っていません。

今回、鍋島教授らの研究グループは、疎水性ジペプチド『Leu-Ile』が薬物依存症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、米国生物学的精神医学会誌 *Biological Psychiatry* (2007 年 4 月 1 日号) に掲載されます。また、2007 年 3 月 14 日の中日新聞朝刊で紹介されました。

1. 背景

覚せい剤や麻薬による薬物依存は大きな社会問題ですが、治療法がほとんど確立されていないのが現状です。米国で、臨床試験が開始されている BP897 もコカインと一緒に投与した時の有効性の報告に留まり、依存形成後の有効性は明らかでなく、治療薬としての効果には疑問が残っています。グリア細胞株由来神経栄養因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor; GDNF) および腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor- α ; TNF- α) は薬物依存に対して抑制的に作用することが報告されています。しかし、GDNF は血液脳関門を通過することが出来ず、また血中のプロテアーゼによって分解され易いです。TNF- α は炎症性サイトカインであるため、末梢組織において他のサイトカインを産生する等の副作用が予想されます。そのため、GDNF および TNF- α は、ともに臨床応用することは困難です。そこで、鍋島教授らの研究グループは、薬物依存抑制作用が報告されている GDNF や TNF- α 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』の薬物依存症治療薬としての可能性を検討しました。

2. 研究成果

研究グループの新田淳美准教授らは、免疫抑制剤が神経を保護する作用を持つことに着目し、免疫抑制剤の部分構造と類似している『Leu-Ile』に神経保護作用があることを発見しました。さらに、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 および TNF- α が、脳内で増加することが明らかとなりました。マウスに『Leu-Ile』とメタンフェタミンあるいはモルヒネを同時に投与した場合、9 日間経っても自発運動量亢進や場所嗜好性の形成といった依存症状は見られませんでした。また、9 日間続けてメタンフェタミンあるいはモルヒネと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（図参照）。

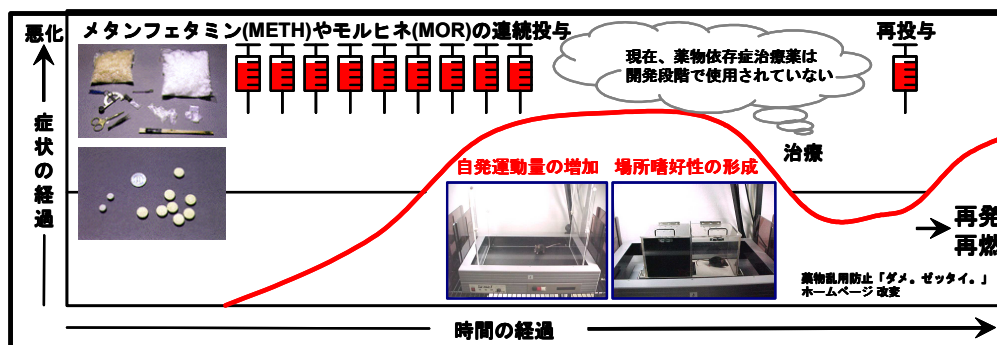
メタンフェタミンあるいはモルヒネを使用すると、脳内でドーパミンと呼ばれる神経伝達物質が増加しますが、『Leu-Ile』はその増加を抑制し、薬物の依存症状を鎮めていることが明らかとなりました。

末梢投与により脳内で GDNF および TNF- α を産生する『Leu-Ile』がメタンフェタミンやモルヒネ依存の新規治療薬になり得る可能性が示唆されました。

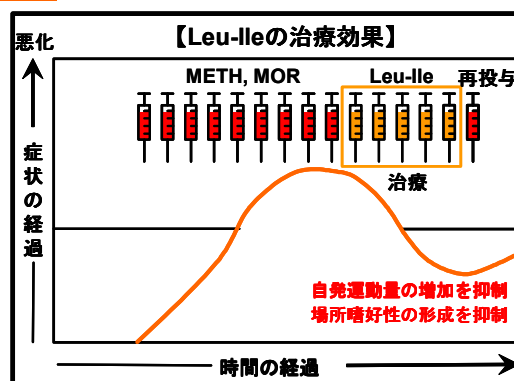
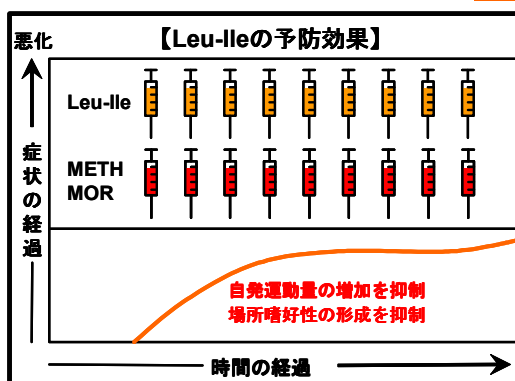
3. 今後の展開

『Leu-Ile』が薬物依存症の治療薬となるという新知見に加え、『Leu-Ile』が神経伝達物質の遊離調節機構において役割を果たしていることを明らかにする画期的な成果を得られました。また、鍋島教授らの研究グループはカニューレレーショ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。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、5 ヶ月後に薬物の自己投与時に聞かせていた音のみを提示すると、自己投与行動を始めるという行動が認められます。即ち、マウスのメタンフェタミンの再燃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す。研究グループは、このモデルを用いて、薬物依存において最重要視されている再燃現象における『Leu-Ile』の役割について確固たる新知見を得るべく研究を続けています。

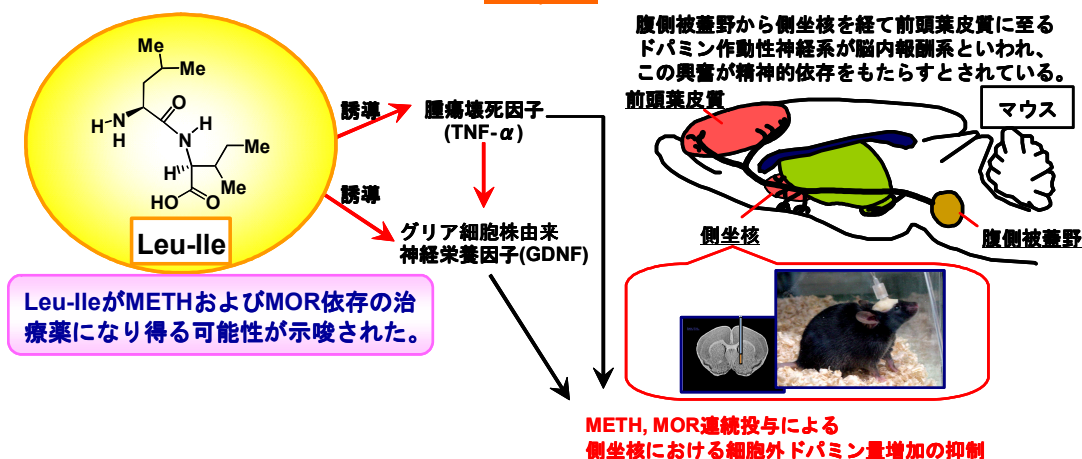
『Leu-Ile』による薬物依存抑制作用メカニズムを明らかにすることで、薬物依存の形成機構が明らかとなり、治療薬の開発につながると考えられます。



疎水性ジペプチドLeu-Ileの薬物依存症治療薬としての可能性



Leu-Ileの抑制作用メカニズムの解明



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（なべしまとしか）教授

（平成19年3月31日に定年退職、4月1日付け名誉教授就任）

広報担当

名古屋大学医学部・医学系研究科総務課総務第1掛

電話：052-744-2774 Fax：052-744-2785

e-mail: iga-soukika@post.iimu.nagoya-u.ac.jp