

令和5年10月20日

各報道機関文教担当記者 殿

## 社会的ストレスによるコカイン欲求増大の 脳内メカニズムを解明！

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科創薬科学専攻博士後期課程1年の齋藤惇，2年の二井谷和平，医薬保健学域薬学類5年の村田陽香，永崎純平，および医薬保健研究域薬学系の金田勝幸教授らの研究グループは，**社会的ストレスによるコカイン欲求増大の脳内メカニズムを明らかにしました。**

薬物依存症は日本を含む世界中で大きな社会問題となっていますが，その治療薬・治療法は開発されていません。薬物依存症患者では，一旦薬物をやめても，ストレスなどによって薬物への欲求が増大し，再び薬物を摂取してしまい，このことが依存症の治療を困難にしています。したがって，**ストレスによる薬物欲求増大の神経メカニズムを解明し，その知見に基づいた治療薬・治療法の開発につなげることが重要であると考えられます。**

今回，本研究グループは，ヒトでの精神的ストレスを模倣した社会的敗北 (social defeat, SD) ストレス (※1) 負荷により，マウスのコカイン欲求が増大する実験系を確立し，これを用い，ストレスを感じる時に伝達が亢進するとされるノルアドレナリン (noradrenaline, NA) (※2) および薬物欲求情報処理に関与するとされる内側前頭前野 (medial prefrontal cortex, mPFC) (※3) に着目し，NA 伝達阻害薬の一つであるシロドシンの作用を調べました。その結果，シロドシンは mPFC 神経細胞での NA による興奮性神経伝達 (※4) 促進作用を阻害することによって (図 1)，ストレスによるコカイン欲求増大を抑制することを発見しました (図 2 上段)。さらに，非侵襲的な投与方法である経鼻投与によっても，シロドシンはストレスによるコカイン欲求増大を抑制することを明らかにしました (図 2 下段)。

**これらの知見は将来，薬物依存症の治療薬の開発につながることを期待されます。**

本研究成果は，2023年10月13日に国際学術雑誌『*Neuropharmacology*』のオンライン版に掲載されました。

## 【研究の背景】

麻薬や覚醒剤などによる薬物依存症は、一旦やめてもストレスなどが引き金となり、薬物への渴望感が増大することにより、再び摂取してしまうことが繰り返される再燃性の高い難治性精神疾患であり、その患者数は世界で約3千万人にも上るとされています。患者本人の健康・人生のみでなく周囲や社会への影響、さらには経済的損失も甚大であることから、治療薬・治療法の開発は喫緊の課題です。しかし、有効な治療薬はなく、認知行動療法もごく少数の専門医療機関での実施にとどまっているのが現状です。ストレスによる薬物欲求増大の脳内メカニズムを解明し、その知見に基づいた治療薬・治療法の開発が望まれています。このような背景から、本研究グループは、条件付け場所嗜好性試験（※5）にSDストレス負荷を組み合わせた独自のマウス実験系を確立し、ストレスによるコカイン欲求増大の脳内メカニズムの解明研究を進めてきました。その際、ストレスによって伝達が亢進するNAとその受容体の一つである $\alpha_{1A}$ 受容体および薬物欲求情報処理に関わるとされるmPFCに着目し、SDストレスによるマウスのコカイン欲求増大に対するmPFCでの $\alpha_{1A}$ 受容体拮抗薬シロドシンの作用を検討しました。

## 【研究成果の概要】

マウスにSDストレスを負荷することにより、コカイン欲求が増大し、この増大は $\alpha_{1A}$ 受容体拮抗薬シロドシンの全身性投与、またはmPFC内局所投与によって抑制されることを見出しました（図2上段）。また、mPFCを含む脳スライス標本での電気生理学的解析（※6）から、NAはmPFC神経細胞での興奮性神経伝達を亢進させ、シロドシンはこの亢進を抑制することを明らかにしました（図1）。シロドシンは前立腺肥大症治療薬として臨床適用されていますが、血液脳関門（※7）を透過しないことが知られています。そのため、脳内に薬物を非侵襲的に送達する方法の一つである経鼻投与により、効果を示すのかを検討したところ、この投与方法によってもシロドシンはストレスによるコカイン欲求増大を抑制することを見出しました（図2下段）。

## 【今後の展開】

将来的に、シロドシンの経鼻投与が、ストレスによる薬物欲求増大を抑制するという新たな角度からの薬物依存症治療薬となる可能性が期待されます。

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金、AMEDおよびJSTの支援を受けて実施されました。

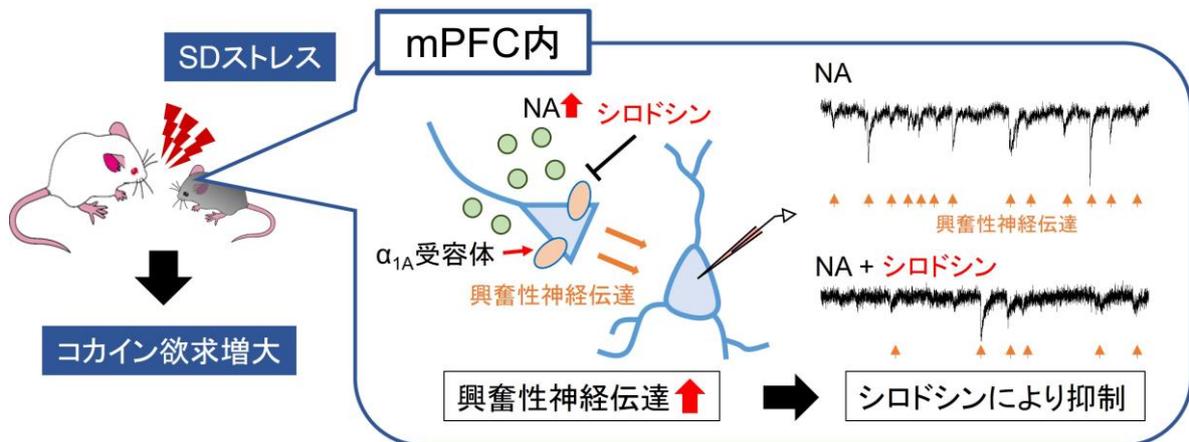


図 1 : SD ストレス負荷により, マウスの mPFC では NA 伝達が亢進する。NA による mPFC での興奮性神経伝達亢進 (右枠内トレース) は NA  $\alpha_{1A}$  受容体遮断薬のシロドシンの適用により抑制された。

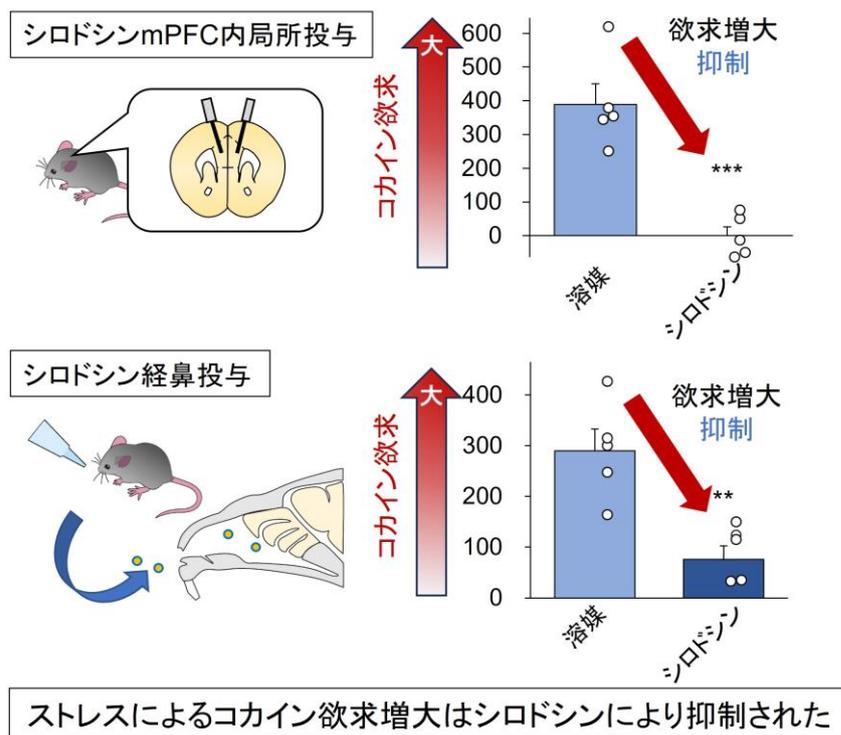


図 2 : シロドシンをマウスの mPFC に局所投与することにより, ストレスによるコカイン欲求増大が抑制され (上段), また, 非侵襲的な薬物投与方法である経鼻投与によってもシロドシンはコカイン欲求増大を抑制した (下段)。

## 【掲載論文】

雑誌名 : *Neuropharmacology*

論文名 : Social defeat stress enhances the rewarding effects of cocaine through  $\alpha_{1A}$  adrenoceptors in the medial prefrontal cortex of mice

(社会的敗北ストレスは内側前頭前野ノルアドレナリン  $\alpha_{1A}$  受容体を介してコカインの報酬効果を増強する)

著者名 : Atsushi Saito, Haruka Murata, Kazuhei Niitani, Junpei Nagasaki, Atsuki Otda, Yusuke Chujo, Junko Yanagida, Naoya Nishitani, Satoshi Deyama, Katsuyuki Kaneda

(齋藤惇, 村田陽香, 二井谷和平, 永崎純平, 中條湧介, 乙田篤輝, 柳田淳子, 西谷直也, 出山諭司, 金田勝幸)

掲載日 : 2023 年 10 月 13 日にオンライン版に掲載

DOI : 10.1016/j.neuropharm.2023.109757

URL: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2023.109757>

## 【用語解説】

※1 : 社会的敗北 (social defeat, SD) ストレス

大型の ICR マウスが小型の C57BL/6J マウスを攻撃することで C57BL/6J マウスに負荷するストレスモデル。ヒトの心理社会的ストレスのモデルとして齧歯類において用いられる。

※2 : ノルアドレナリン (NA)

脳内神経伝達物質の一つ。ストレス負荷により脳内のさまざまな部位で遊離が亢進する。

※3 : 内側前頭前野 (mPFC)

認知, 判断, 記憶などの機能発現をつかさどる大脳新皮質の一領域。薬物欲求の制御にも関与する。

※4 : 興奮性神経伝達

神経細胞同士の情報伝達には, 大きく分けて興奮性と抑制性が存在する。興奮性神経伝達により, 情報を受け取った神経細胞は活動が増大する。多くの場合, グルタミン酸が興奮性神経伝達を担う。

※5：条件付け場所嗜好性試験

マウスなどの齧歯類で薬物の報酬効果や欲求の強さを計る試験法。コカインなどの薬物を投与し、マウスをある環境に配置することを繰り返すと、マウスはコカインの報酬効果と環境との関係を学習し、コカインがなくてもその環境に長く滞在するようになる。この習性を利用し、滞在時間からマウスがどれだけコカインを欲しているのかを計測できる。

※6：電気生理学的解析

神経細胞の情報伝達は化学物質と電気信号によって担われている。神経細胞同士の情報伝達や神経細胞の活動の程度を、細胞を横切る電流または膜電位変化として、微細な電極を用いて記録する解析方法。

※7：血液脳関門

末梢から脳への物質の移動は厳密に制御されており、そのバリアーとなる構造を血液脳関門という。

---

【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること

金沢大学医薬保健研究域薬学系 教授

金田 勝幸 (かねだ かつゆき)

TEL : 076-234-4468

E-mail : k-kaneda@p.kanazawa-u.ac.jp

■広報担当

金沢大学医薬保健系事務部薬学・がん研支援課企画総務係

近藤 静香 (こんどう しずか)

TEL : 076-234-6822

E-mail : y-somu@adm.kanazawa-u.ac.jp