

令和2年2月6日

各報道機関担当記者 殿

## ストレスによる麻薬欲求の増大メカニズムを解明

金沢大学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、京都大学大学院薬学研究科の金子周司教授、名古屋大学環境医学研究所の山中章弘教授、北海道大学大学院薬学研究院の南雅文教授との共同研究により、**ストレスによってなぜコカインに対する欲求が増大するのかを世界で初めて明らかにしました。**

麻薬や覚醒剤などによる薬物依存症の治療を困難にしているのは、一旦止めても再び薬物を摂取してしまう再燃です。再燃は、さまざまなきっかけによって引き起こされますが、ストレスはその重要な一因であることが分かっています。しかし、ストレスがなぜ再燃を引き起こすのか、つまり、ストレスによってなぜ薬物に対する欲求が増大するのかは分かっていませんでした。

今回、薬物欲求に関与することが示唆されている内側前頭前野 (medial prefrontal cortex, mPFC (※1)) とストレスホルモンとも呼ばれるノルアドレナリン (noradrenaline, NA (※2)) に着目し、mPFC 神経細胞同士の情報伝達と細胞の活動に対する NA の影響を調べたところ、**NA は興奮性の神経情報伝達を顕著に増大させ、神経活動を上昇させることを発見しました。**さらに、マウスを用いてストレス負荷によってコカインに対する欲求が増大するモデルを作製し、**このマウスの mPFC で NA の作用をブロックしたところ、ストレスによって増大したコカイン欲求が顕著に抑制されることが明らかになりました。**今回の結果は、**ストレスにより遊離された NA が mPFC の過剰な興奮を引き起こし、これにより、コカインに対する欲求が増大される**ことを示しています (図 1)。

本研究成果により、**薬物依存症の再燃を抑制・治療する方法の開発につながる**ことが期待されます。

本研究成果は、2020年2月6日(日本時間)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対する薬物依存症では、一旦薬物を止めても、再び摂取してしまうという再燃が、その治療を困難にしています。再燃はさまざまな引き金によって引き起こされますが、その重要な要因の一つとして、ストレスが挙げられます。ストレスは日常生活の中で避けることが難しいため、ストレスによって脳内のどこで、どのような変化が生じ、再燃に至るのかを明らかにできれば、再燃を防ぐ手立てを考えることができます。

脳内の神経伝達物質の一つであるノルアドレナリン (NA) は、ストレスホルモンとも呼ばれ、ストレスが負荷されると青斑核という脳部位の活性化により放出されることが知られています。薬物欲求の情報処理に関与する内側前頭前野 (mPFC) においても、ストレス負荷時には NA レベルが上昇することが報告されています。これらの知見から、mPFC での NA 遊離がストレスによる再燃、つまり、薬物欲求増大に関与している可能性が考えられます。しかし、NA が mPFC でどのように作用するのか、また、実際に薬物欲求の増大に関与しているのかは不明でした。

## 【研究成果の概要】

本研究では、マウスの脳スライス標本を用いた電気生理学実験とマウス個体を用いた行動実験により、mPFC での NA の作用とストレスによるコカイン欲求増大に対する NA の関与を検討しました。

他の脳領域へ影響を与える mPFC V 層錐体神経細胞 (※3) に着目し、マウスの脳スライス標本でのホールセルパッチクランプ記録法 (※4) を用いて NA の作用を調べたところ、NA により、mPFC V 層錐体神経細胞への興奮性神経伝達が増強し、神経細胞の活動が上昇するとともに、これらの作用は NA の  $\alpha 1$  受容体 (※5) を介して発現することが分かりました (図 2)。この結果を踏まえ、次に、ストレスを負荷することでコカインに対する欲求を強くしたマウスの mPFC に  $\alpha 1$  受容体を遮断する薬物を局所投与したところ、コカイン欲求の増大が抑制されることが分かりました (図 3)。つまり、ストレスにより遊離の増大した NA が mPFC の神経細胞活動を上昇させることが、ストレスによるコカイン欲求の増大を引き起こしていることが明らかになりました (図 1)。

## 【研究成果の意義・今後の展開】

これまで不明であったストレスによる薬物欲求増大の神経メカニズムが明らかになったことで、薬物依存症の治療において重要な問題となる再燃に対する予防法や治療法の開発につながることを期待されます。

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金基盤研究 C「ストレスが依存性薬物への欲求行動を増強させる神経機構の解明」(18K06520) (研究代表者 金田勝幸), 公益財団法人蓬庵社研究助成 (研究代表者 金田勝幸), 公益財団法人内藤記念科学振興財団研究助成 (研究代表者 金田勝幸), 公益財団法人喫煙科学研究財団研究助成 (研究代表者 金田勝幸), および日本学術振興会科学研究費補助金基盤研究 B「睡眠時の記憶制御の分子・神経メカニズムの解明」(18H02523) (研究代表者 山中章弘) の支援を受けて行ったものです。

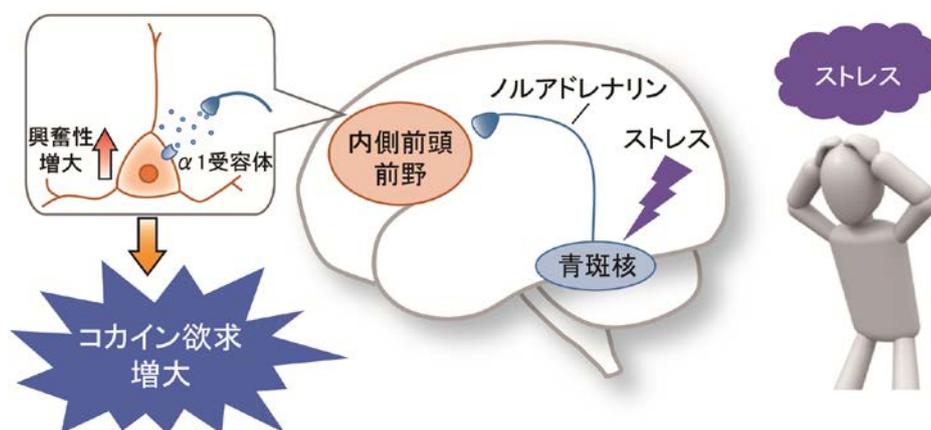


図 1. 研究概要

ストレス負荷により内側前頭前野 (mPFC) でのノルアドレナリン (NA) 遊離が増大し, mPFC 神経細胞の活動性が上昇する。これにより, コカインに対する欲求が増大する。

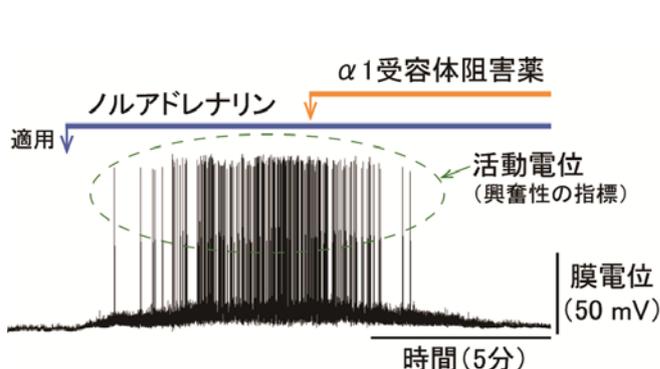


図 2. NA 適用により mPFC V 層錐体神経細胞の興奮性 (活動電位の数) が増大した。この作用は  $\alpha 1$  受容体阻害薬により抑制された。

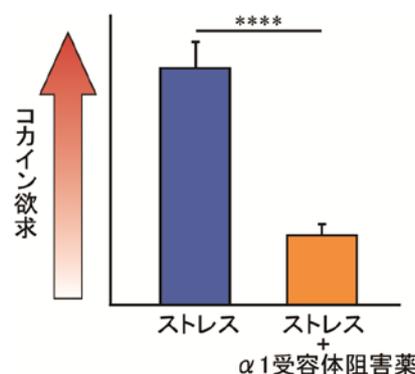


図 3. ストレス負荷によって増大したマウスのコカイン欲求は,  $\alpha 1$  受容体阻害薬によって抑制された。

## 【掲載論文】

雑誌名：Neuropharmacology

論文名：Acute restraint stress augments the rewarding memory of cocaine through activation of  $\alpha_1$  adrenoceptors in the medial prefrontal cortex of mice

（急性拘束ストレス負荷は $\alpha_1$ 受容体を介してマウス内側前頭前野を活性化することによりコカイン報酬記憶を増強する）

著者名：Shintaro Wada, Junko Yanagida, Hitoki Sasase, Tong Zhang, Xueting Li, Hironori Kamii, Masaki Domoto, Satoshi Deyama, Eiichi Hinoi, Akihiro Yamanaka, Naoya Nishitani, Kazuki Nagayasu, Shuji Kaneko, Masabumi Minami, Katsuyuki Kaneda（和田進太郎，柳田淳子，笹瀬人暉，張彤，李雪婷，上居寛典，堂本将輝，出山諭司，檜井栄一，山中章弘，西谷直也，永安一樹，金子周司，南雅文，金田勝幸）

掲載日時：2020年2月6日（日本時間）にオンライン版に掲載

DOI：10.1016/j.neuropharm.2020.107968

## 【用語解説】

### ※1 内側前頭前野（mPFC）

認知，判断，記憶などの機能発現を司る大脳新皮質の一領域で，薬物報酬の情報処理にも関与する。

### ※2 ノルアドレナリン（NA）

神経伝達物質の一つ。ストレスが負荷されると脳内で遊離が増大する。

### ※3 V層錐体神経細胞

大脳皮質は6層の細胞層から構成されており，V層錐体神経細胞は第5層に存在し，大脳皮質で処理された情報を脳の深部に送る役割を担う。

### ※4 ホールセルパッチクランプ記録法

一つの神経細胞の電気的な活動を記録する方法。細胞に流れる電流応答や細胞膜の電位変化を計測することができる。

### ※5 受容体

薬物が結合する細胞膜表面に発現するタンパク質。NAは $\alpha_1$ ， $\alpha_2$ ， $\beta$ という数タイプの受容体に結合して作用を現す。

**【本件に関するお問い合わせ先】**

■ 研究に関すること

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

■ 広報に関すること

金沢大学総務部広報室広報係

嘉信 由紀 (かしん ゆき)

TEL : 076-264-5024

E-mail : koho@adm.kanazawa-u.ac.jp

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

宮下 亜矢子 (みやした あやこ)

TEL : 076-234-6822

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