



## 薬物依存のメカニズム

### —コカインによって活性化される新たな脳部位を発見—

#### 研究成果のポイント

- ・ 新たな薬物依存形成メカニズムを発見
- ・ コカインを慢性摂取することにより背外側被蓋核<sup>1)</sup>という脳部位で興奮性が高まることを発見
- ・ 薬物依存の治療法の開発につながることで期待される成果

#### 研究成果の概要

麻薬や覚せい剤による薬物依存は脳の可塑的変化<sup>2)</sup>によって引き起こされます。その鍵となる脳内報酬系<sup>3)</sup>での可塑的変化については多くの研究報告がなされています。しかし、報酬系の活動を制御する脳部位の背外側被蓋核でも薬物摂取によって変化が起こるのかわかっていませんでした。今回、我々の研究グループは、コカインを慢性投与したラットの背外側被蓋核の神経細胞で、興奮性シナプス伝達<sup>4)</sup>が増強していること、つまり、活動が活発になっていることを世界に先駆けて発見しました。また、この変化にはグルタミン酸受容体の1つであるNMDA受容体の刺激と一酸化窒素の生成が関与しており、さらに、内側前頭前野という脳部位の活動も必要であることが分かりました。本研究の成果は、背外側被蓋核が薬物依存に対する新たな治療ターゲットになる可能性を示しています。なお、本研究は文部科学省科学研究費補助金などの助成を受けて行われました。

#### 論文発表の概要

研究論文名 : Cocaine exposure enhances excitatory synaptic drive to cholinergic neurons in the laterodorsal tegmental nucleus (コカイン摂取による背外側被蓋核コリン作動性神経細胞への興奮性入力の増強)

著者 : 氏名 (所属) 黒澤諒, 田岡直史, 篠原史弥, 南雅文, 金田勝幸 (北海道大学大学院薬学研究院)

公表雑誌 : European Journal of Neuroscience

公表日 : 日本時間 2013 年 7 月 4 日 (木) 午前 10 時 (英国時間 2013 年 7 月 4 日 午前 2 時)

(Early view: Online version of record published before inclusion in an issue)

## 研究成果の概要

### (背景)

麻薬や覚せい剤の乱用により、薬物を摂取することを渴望する状態である薬物依存に陥りますが、その実態は脳内の可塑的变化です。これまでの多くの研究から、モチベーションや快情動の生成に関わる中脳のドパミン神経細胞とその投射先から構成される脳内報酬系と呼ばれる脳部位での可塑的变化が、報酬系を過剰に活動させることが、薬物依存の形成につながる事が分かってきました。しかし、報酬系の活動を制御する脳部位での可塑的变化については不明でした。そこで今回我々は、報酬系の活動を制御するとされる神経核の一つである背外側被蓋核に着目して研究を行いました。

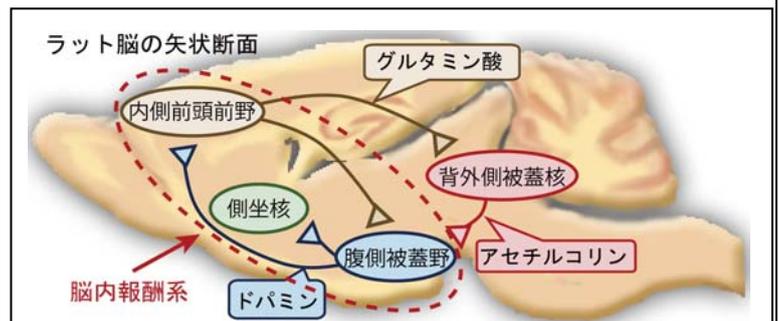
### (研究手法と成果)

ラットに数日間コカインを投与し、その後、背外側被蓋核にあるコリン作動性神経細胞から電気的活動を記録しました。その結果、背外側被蓋核コリン作動性神経細胞への興奮性のシナプス伝達が増強していること、つまり、可塑的变化が起こっていることが分かりました。この変化は、グルタミン酸受容体の一つであるNMDA受容体のブロッカー、あるいは、一酸化窒素合成酵素阻害剤をコカイン投与の直前にラットに投与することで抑制されました。

さらに、背外側被蓋核に興奮性投射を送ることが知られる内側前頭前野の活動を抑制しておくと、この可塑的变化は消失しました。以上のことから、背外側被蓋核コリン作動性神経細胞でのコカインによる可塑的变化にはNMDA受容体の刺激、一酸化窒素の産生、および、内側前頭前野の活動が必要であることが分かりました。背外側被蓋核コリン作動性神経細胞は中脳のドパミン神経細胞に投射し、その活動を制御するため、今回発見した可塑的变化は最終的にドパミン神経細胞の活動を活発にすると考えられ、これが薬物依存の形成につながると思われ（図参照）。

### (今後への期待)

今回の成果は、薬物依存の形成メカニズムを理解する上で重要な知見であり、背外側被蓋核での可塑的变化を制御することが薬物依存に対する新たな治療ターゲットになり得る可能性を示すものです。



### 薬物依存に関わる神経回路の模式図

背外側被蓋核への興奮性入力が増強することにより、最終的に腹側被蓋野ドパミン神経細胞の活動が上昇することが依存形成に関与すると考えられる

## お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学大学院薬学研究院・准教授・金田勝幸（かねだ かつゆき）

TEL: 011-706-3247 FAX: 011-706-4987 E-mail: kkaneda@pharm.hokudai.ac.jp

ホームページ: <http://www.pharm.hokudai.ac.jp/yakuri/index.html>

## 用語説明

- 1) **背外側被蓋核**：脳幹に存在する神経核。神経伝達物質としてアセチルコリン，グルタミン酸，および GABA をもつ神経細胞から構成される。腹側被蓋野のドーパミン神経細胞に投射し，その活動を制御する。
- 2) **可塑的变化**：外的環境の影響を受け変化したまま元に戻らないこと。本研究の場合には，コカインの慢性投与によってシナプス伝達に変化（増強）したままになること。
- 3) **脳内報酬系**：腹側被蓋野， および， その投射先である側坐核， 内側前頭前野から構成される神経回路。この回路が作動するとヒトを含む動物で「快」情動が生成され，モチベーションや報酬に基づく学習・行動を促進する。一方で，この回路の過剰な活動が薬物依存形成に関与する。
- 4) **シナプス伝達**：神経細胞同士が接続する部位である‘シナプス’での情報伝達のしくみ。シナプスを介して，ある神経細胞から次の神経細胞に神経伝達物質によって情報が伝達される。神経伝達物質の種類により，興奮性あるいは抑制性シナプス伝達などに分類される。