



## コカイン依存形成のメカニズム

### 一脳幹の神経活動を抑制することで薬物欲求が抑制されることを発見一

#### 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。
- ・背外側被蓋核の興奮性を抑制することでコカイン欲求が抑制されることを解明。
- ・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、近年では、危険ドラッグによる薬物依存は、脳が薬物の影響を受け変化したまま元に戻らないこと（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>での可塑的变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の変化については詳しく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活動が上昇している（神経細胞の膜の興奮性が増強している）ことを世界に先駆けて発見しました。また、この変化には持続性ナトリウムチャンネル<sup>4)</sup>が関与しており、さらに、このチャンネルをブロックすると動物の薬物欲求を抑えられることがわかりました。本研究の成果は、有効な治療法・治療薬のない薬物依存に対して、背外側被蓋核が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：Intrinsic membrane plasticity via increased persistent sodium conductance of cholinergic neurons in the rat laterodorsal tegmental nucleus contributes to cocaine-induced addictive behavior（コカイン摂取による背外側被蓋核コリン作動性ニューロンでの持続性ナトリウムチャンネルを介した興奮性の増強は薬物依存行動に関与する）

著者：上居寛典，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

## 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、中脳のドパミン神経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ということがわかってきました。しかし、報酬系の活動を制御する脳部位での可塑的变化とその役割については不明でした。これまでも我々は、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進めており、コカイン摂取が背外側被蓋核への興奮性情報伝達を可塑的に増強することを報告してきました。今回、さらに研究を推し進めることで、背外側被蓋核において新たなタイプの可塑的变化が誘導されているのか、また、誘導されるのならば、そのような可塑的变化が、動物の薬物欲求行動に関わるのかどうかを調べました。

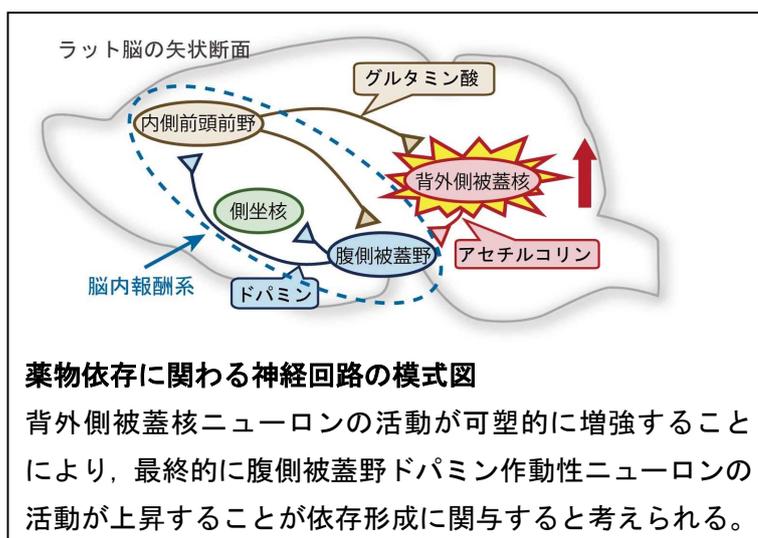
### （研究手法と成果）

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ニューロン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ニューロンの興奮性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わかりました。また、この変化には持続性ナトリウムチャネル電流の増大が関わっていることもわかりました。さらに、背外側被蓋核に持続性ナトリウムチャネル阻害剤を投与すると、ラットの薬物欲求行動

が抑制されました。以上のことから、背外側被蓋核コリン作動性ニューロンでのコカインによる可塑的变化には持続性ナトリウムチャネルが関わっていること、また、このチャネルを抑制することで動物の異常な薬物欲求行動が抑制されることがわかりました。背外側被蓋核コリン作動性ニューロンは中脳のドパミン作動性ニューロンに投射し、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作動性ニューロンの活動を上昇させると考えられ、これが薬物依存の形成につながると考えられます（図参照）。

### （今後への期待）

薬物依存に対する有効な治療法・治療薬は確立されていません。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、前回の我々の成果とともに、背外側被蓋核での可塑的变化を制御することが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

背外側被蓋核ニューロンの活動が可塑的に増強することにより、最終的に腹側被蓋野ドパミン作動性ニューロン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、及び 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作動性ニューロンに投射し、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細胞の興奮性が変化（増強）したままになること。
- 3) 脳内報酬系：腹側被蓋野、及び、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) 持続性ナトリウムチャネル：神経細胞を活性化させるナトリウムチャネルの一種で、一度開口すると長時間活性化状態が続くチャネル。したがって、このチャネルの活性化は神経細胞の興奮性を持続的に上昇させる。