

依存性薬物により誘発される精神障害の機構の解明の研究

(研究期間 : 第 期 平成 1 2 年 ~ 1 4 年)

研究代表者 : 鍋島 俊隆 (名古屋大学医学部附属病院)

研究課題の概要

本研究の最終的な目標は、(1) モルヒネなどのオピオイド系鎮痛薬とメタンフェタミンとフェンシクリジンの中枢神経系興奮薬に焦点を絞り、薬物依存とこれに伴う精神分裂病様症状を誘発する分子メカニズムを解明すること、(2) これらの研究成果を踏まえて薬物依存の予防治療方法を確立することである。

この研究目標を達成するために、研究班を分子生物学的研究、神経精神薬理学的研究、薬化学研究、臨床医学研究の 4 グループに分けた。

第 I 期の研究班全体の目標としては、次の 3 つを掲げ研究を行った。

薬物依存に關与する遺伝子の同定

モルヒネに代わる依存性の少ない鎮痛薬の候補物質の合成

薬物依存により誘発される精神障害の遺伝子診断と画像解析の開発

(1) 総 評

遺伝子解析、候補薬物探索や診断法開発など、特許申請に結びつく成果が出ていることは評価できる。また、成果などは各種学会・シンポジウム等での情報発信も行われており一定の評価ができる。しかし、社会的に関心の高い研究テーマでもあるので、一般の人々に対してもっと成果をアピールしていく必要がある。

一方、各リエゾン間の共通目標を目指す連携不足はあり、現状のままでは成果の共有・集約は難しそうである。

< 総合評価 : b >

第 期は成果が期待できるテーマであるメタフェタミンとモルヒネに対する研究に焦点を置いた上で、各リエゾンが連携を深めて研究する必要がある。

さらに、神経ネットワーク及び画像解析についてのリエゾンを加えることによる精神障害の臨床と分子生物学的知見との間をつなぐ横断的な問題として、精神障害機構の解明が望まれる。

< 今後の進め方 : b >

(2) 評価結果

分子生物学的研究

Arcadlin や Amida のクローニングはオリジナルであり、その機能をメタンフェタミンによる依存形成機構や興奮薬精神病との関連性から追求しており、その成果は医学・社会への貢献が期待できる。

薬物依存形成時の神経可塑性にグリア細胞が關与することを初めて明らかにしたことは、これまでの薬物依存研究になく話題を提起するものであり、当研究課題で共同研究者が受賞するなどその評価は高い。

モルヒネによる依存・耐性形成にアンチオピオイド系が關与することを分子レベルで明らかにできたことは、科学的価値は高い。

脳内サイトカインのシグナルが薬物依存の過程に關与していることを明らかに出来たことは、基礎医学的にも価値が高い。

以上のことから、一定の評価ができる。

神経薬理学的研究

受容体作動薬による精神症状とその発現機構が明確になったこと、また薬物依存時に反応性アストロサイトが増殖すること、さらに慢性疼痛時にはモルヒネの精神依存が起きにくいことなどを明らかにされた。また、神経伝達調整薬としてヒスタミン作動薬の抗精神病薬の可能性を示唆できたことなどは科学的価値が高い。

薬科学研究

既存リガンド構造の単純誘導化から脱却し、リガンドを設計していく手法を確認できたことは価値が高い。現有データだけでは明確ではないものの覚せい剤に対する治療効果を期待しうる結果を初めて得たことはインパクトが大きい。

臨床医学研究

PET や MRS 測定において用いた技術は世界的に最先端のものであり、また得られた知見も世界的にも価値がある。メタンフェタミン精神病は欧米各国には少なく、わが国をはじめとする東アジアに多いことから、欧米からの類似研究は少なく、研究成果の科学的価値は極めて高い。

5-HT_{2B,4} 遺伝子が発症脆弱遺伝子であるか否かは、今後これら遺伝子多型が産物蛋白の機能に与える影響を検証し、病態生理との関係を明確化する必要がある。また、遺伝学的な検証に関しても、より多数のサンプルを用いて実証する必要があると思われる。さらに、覚醒剤使用障害には多遺伝子が関与していることが明らかであり、多遺伝子多型との多変量的検討が必要である。

(3)第 期にあたっての考え方

総評に示す通り、個々の研究は良い成果が幾つかあがっている。特許申請などの成果の社会への還元もよく進められている。一方、精神障害機構の解明をすすめる上では、神経ネットワークの機能回復を確認する手段が不足している。行動や生理のメンバーを加えることによって、より系統的な研究が行えることになるであろう。

その意味では、第 期にあたっての考え方は不十分であるといえる。上記の指摘等を踏まえ、具体的目標を絞った上で明確にし、その達成に至る道筋を明らかにする必要がある。

(4)評価結果

総合	今後の進め方	1.進捗状況		2.目標設定		3.研究成果			4.研究体制	
		(1)達成度	(2)進捗状況	(1)設定	(2)最終	(1)科学価値	(2)科学的波及効果	(3)情報発信	(1)指導性	(2)連携・整合性
b	b	b	b	b	b	b	a	b	b	c

依存性薬物により誘発される精神障害の機構の解明の研究」 (期移行の考え方 :体制移行図)

第 期

第 期

