

覚醒剤依存関連分子に着目した認知情動調節機構の解明とその制御

富山大学 学術研究部 薬学・和漢系 薬物治療学研究室

泉尾 直孝

認知症や精神疾患の患者数増加に伴い、脳疾患に対する社会的関心は高まってきている。脳機能を理解するうえで、病態下や薬理学的応答として表出する脳機能の変化や異常を解析することは、確実な方法論である。本研究では、覚醒剤依存に着目した。覚醒剤依存の患者では、その依存症だけでなく、認知症状や情動症状が現れる。これは、依存性薬物の摂取が、その分子標的への直接作用に加えて、脳内報酬系の活性化を引き金とした様々な脳領域における恒常性破綻を誘導することに起因する。そこで本研究では、依存性薬物に応答する分子群として所属研究室において見出された分子のうち、Shati/Nat81 および Osteopontin に着目し、認知情動調節機構における役割やその制御による疾患治療の可能性について検討した。

Shati/Nat81 は、細胞内アセチル基供与体である N-アセチルアスパラギン酸の生合成における責任酵素である。Cre 遺伝子配列を組み込んだアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを Shati-Flox マウスの海馬に微量投与し、海馬特異的な Shati/Nat81 のノックダウンマウスを作製した。このマウスは、Y 字迷路試験や新規物体認識試験において記憶障害を示すとともに、記憶形成に重要なシナプス長期増強を抑制した。一方、加齢マウスやアルツハイマー病モデルマウス海馬で観察される Shati/Nat81 の減少に対し、AAV ベクターを用いた海馬特異的な Shati/Nat81 の過剰発現は、記憶障害の改善を示すことが明らかとなった。これらの知見は、海馬の Shati/Nat81 が記憶に重要な役割を果たし、またその補充が加齢やアルツハイマー病における認知機能障害への保護戦略となることを示唆している。

Osteopontin は炎症調節性の細胞外マトリックスタンパク質であり、薬物依存形成を抑制する機能を有する。そこで脳内 osteopontin 発現量を増加させる多発性硬化症治療薬グラチラマー酢酸塩 (Glatiramer acetate; GA) に着目し、その効果について検証した。GA の末梢投与は、メタンフェタミンに関連付けられた場所嗜好性を抑制し、また海馬ミクログリアにおける Osteopontin の顕著な発現上昇を誘導した。また、末梢免疫細胞の脳内浸潤経路である頸部リンパ節の外科的除去によってその効果は消失したことから、GA の中枢作用は、末梢免疫細胞の脳内浸潤によって媒介されていることを明らかにした。これらの知見は、末梢免疫機構の薬理的調節により薬物依存を含む中枢神経疾患を治療できる可能性を示唆している。

本研究では、Shati/Nat81 や Osteopontin を含む依存症病態に関連する分子に着目し、それらの認知情動機能における役割や治療標的としての可能性について明らかにすることができた。これら分子の機能発現における更なる詳細な分子機構の解明や、遺伝子治療などを利用した治療薬の開発が期待される。

泉尾 直孝 (いずお なおたか)

学歴

2008年 京都大学 薬学部総合薬学科 卒業

2010年 京都大学 大学院薬学研究科 医療薬科学専攻 博士前期課程修了

2013年 京都大学 大学院薬学研究科 医療薬科学専攻 博士後期課程修了

職歴

2013年 千葉大学 大学院医学研究院 寄附講座教員

2016年 千葉大学 大学院医学研究院 日本学術振興会特別研究員 (PD)

2018年 豪州 University of Melbourne, The Florey Institute of Neuroscience and Mental Health, Visiting Research Fellow

2019年 豪州 La Trobe University, La Trobe Institute of Molecular Science, Honorary Visiting Fellow

2019年 富山大学 学術研究部 薬学・和漢系 助教

受賞歴

2012年 日本薬学会薬理系薬学部会 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2012 優秀発表賞

2015年 基礎老化学会 若手奨励賞

2017年 第59回日本老年医学会学術集会 優秀発表賞