

財団法人 日中医学協会

2011 年度共同研究等助成金報告書—調査・共同研究一

2012 年 03 月 01 日

財団法人 日中医学協会 御中

貴財団より助成金を受領して行った調査・共同研究について報告いたします。

添付資料：研究報告書

受給者氏名：橋本 謙二



所属機関名：国立大学法人千葉大学

所属部署名：社会精神保健教育研究センター 職名：副センター長・教授

所 在 地：千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1

電 話：+81-43-226-2517 (direct) 内線：

1. 助成金額： 900,000 円

2. 研究テーマ

ミノサイクリンによる薬物依存症の治療効果並びにその機序に関する検討

3. 研究組織：

日本側研究者氏名： 橋本 謙二

職名： 副センター長・教授

所属機関名： 国立大学法人千葉大学

部署名：社会精神保健教育研究センター

中国側研究者氏名： 陸 林

職名： 所長・教授

所属機関名： 北京大学

部署名：国立薬物依存研究所

4. 当該研究における発表論文等

Fujita Y, Kunitachi S, Iyo M, Hashimoto K: Antibiotic drug minocycline prevents methamphetamine-rewarding effects in mice. Pharmacol. Biochem. Behav. 2012;101: 303-306.

5. 成果の概要

日本、中国等のアジア地区を含む多くの国で社会問題になっている、覚せい剤の乱用に伴う精神障害の根本的な治療薬は現在のところ無い。私たちは、これまで抗生物質の一つであるミノサイクリンが、覚せい剤・麻薬の投与による精神障害・神経障害に対して治療効果を示すことを報告した。今回、マウスの場所指向性試験を用いた試験を実施し、ミノサイクリンが覚せい剤投与による依存形成を抑制することを見出した。また依存形成の抑制には、側坐核におけるドパミン放出の抑制が関わっていることをインビボ脳内透析法を用いて明らかにした。本研究成果は、*Pharmacology, Behavior and Biochemistry* という国際誌に掲載されている。

さらに、覚せい剤精神病患者に対するミノサイクリンの臨床試験に関する情報交換・打ち合わせを共同研究者である北京大学・国立薬物依存研究所の陸林教授を含む研究者と行ったが、倫理面等の諸問題で実施することは出来なかった。

6. 本研究における中国人共同研究者の役割及び業績

共同研究先の北京大学の陸林教授は、本研究に興味を示し、臨床研究を中国で実施できるよう積極的に調整を行った。「覚せい剤精神障害患者を対象としたミノサイクリンの臨床試験」のプロトコール作成するため、両施設の共同研究者を含んだ研究打ち合わせを 2011 年 5 月に北京で開催した。最終的に倫理面等の諸問題で今回の臨床研究の実施は不可能になったが、今後の共同研究に大変価値ある貴重な経験であった。

陸教授の研究室から研究者を客員准教授として派遣し（経費別途支給）、薬物依存に関する共同研究体制作りを築いた。

一 日中医学協会助成事業一

ミノサイクリンによる薬物依存症の治療効果並びにその機序に関する検討

日本側研究者氏名	橋本 謙二
研究機関	国立大学法人千葉大学 社会精神保健教育研究センター 副センター長・教授
中国側研究者氏名	陸 林
研究機関	中国北京大学 国立薬物依存研究所・所長・教授

要 旨

日本、中国等のアジア地区を含む多くの国で社会問題になっている覚せい剤・麻薬の乱用に伴う精神障害の根本的な治療薬は現在のところ無い。私たちは、これまで第二世代抗生物質の一つであるミノサイクリンが、覚せい剤・麻薬の投与による精神障害・神経障害に対して治療効果を示すことを報告した。本研究は、覚せい剤関連精神障害の治療薬の開発を目的として、ミノサイクリンの効果を調べた。C57BL/6 マウスを用い覚せい剤 (Methamphetamine: METH) 投与モデルを作成し、マウスの場所指向性テストを用いた試験およびインビボ脳内透析法を実施した。今研究において、我々はミノサイクリンが覚せい剤投与による依存形成を抑制することを見出し、また依存形成の抑制には、側坐核におけるドパミン放出の抑制が関わっていることをインビボ脳内透析法を用いて明らかにした。以上の所見より、ミノサイクリンは覚せい剤関連精神障害の治療薬として可能性が示唆された。

Key Words 覚せい剤, メタンフェタミン, 依存症, ミノサイクリン, ドパミン

緒 言 :

覚せい剤(Methamphetamine: METH)の乱用により脳内ドパミン (DA) 神経系の障害が起り、薬物依存が形成されるが、現在のところ、根本的に治療する薬剤は無い。私たちは、第二世代抗生物質の一つであるミノサイクリンが覚せい剤の投与によって引き起こされる様々な障害に対して治療効果を示すことを報告した(1-4)。今回我々はMETH投与による薬物依存の形成におけるミノサイクリンの効果を検討した。さらにインビボ脳内透析法を用いて、側坐核におけるドパミン放出に及ぼすミノサイクリンの影響を調べた。

対象と方法 :

C57BL/6 マウス81匹が (6-9 週齢、体重 25-30 g) 本研究に用いられた。①場所嗜好性試験 (CPP) の測定は、vehicle + vehicle群 (n=22)、vehicle + METH群 (n=24), minocycline + METH 群 (n=24), とminocycline + vehicle 群 (n=21)の4群に分けて行った。前処理としては図1に示すように、3日間慣れさせた後、第4、6、8日目で、生理食塩水 (10 ml/kg, IP)あるいはミノサイクリン(40 mg/kg, i.p.)をMETH (1 mg/kg, i.p.)またはvehicle (10 ml/kg, i.p.)投与し30分前に投与し、その後白または黒のボックスに30分間閉じ込め；第5、7、9日目は、生

理食塩水を投与し、前回のMETH-conditioning時と反対のボックスに30分間閉じ込め、条件付けを行った。10日目にテストを行い、薬物処置側ボックスの滞在時間から溶媒処置側ボックスの滞在時間を差し引いた値をCPPスコアとした。

マウスが自由移動状態でのインビボ脳内透析法では、あらかじめ側坐核にプローブ留置手術を行った。METH (1.0 mg/kg, i.p.)投与の30分前に生理食塩水 (10 ml/kg, i.p.)もしくはミノサイクリン(40 mg/kg, i.p.)を処置した。側坐核におけるDAの含量を高速液体クロマトグラフィーで測定した。

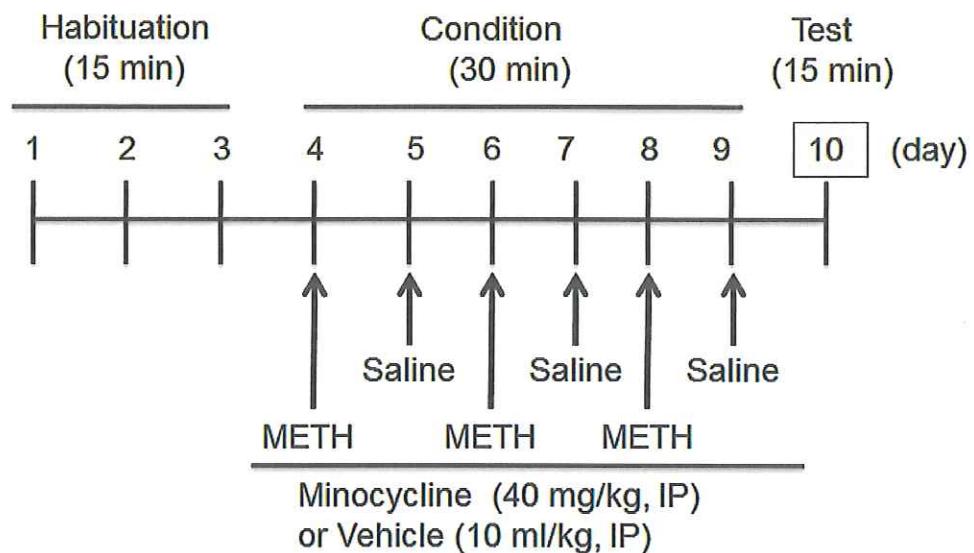


Fig.1 Experiment schedule for the CPP paradigm.

Mice were treated with vehicle (10 ml/kg, IP) or minocycline (40 mg/kg, IP) 30 min before receiving METH (1 mg/kg, SC) or saline (10 ml/kg, SC).

結果：

場所嗜好性試験 (CPP) では、METH 投与による場所嗜好性の増加が観察され、ミノサイクリン (40 mg/kg) の前投与は、METH 投与による場所嗜好性の増加を有意に抑制した (Figure 2)。一方、ミノサイクリン単独投与は、生理食塩水投与群と同等であった。

また、マウスが自由移動状態でのインビボ脳内透析法では、ミノサイクリン (40 mg/kg, IP) の前投与は、METH (1.0 mg/kg, SC) の投与によるマウス側坐核におけるドパミン放出の増加を有意に抑制した (Figure 3)。この結果は、ミノサイクリンの METH 投与による側坐核におけるドパミン放出の抑制が、METH 投与による依存形成の抑制に関与していることが示唆された。

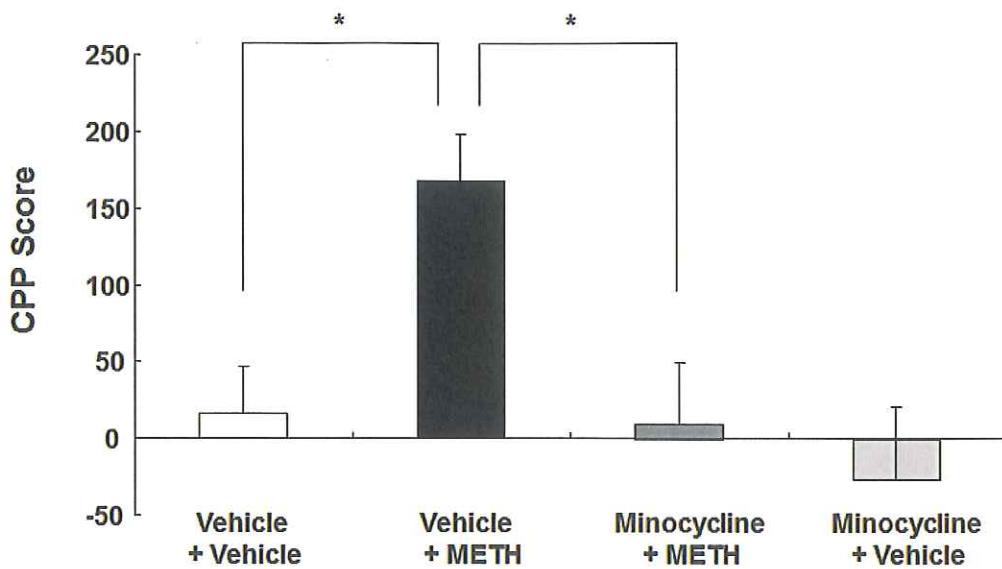


Fig. 2 The effects of minocycline on METH-induced rewarding effects in mice.

Thirty minutes after administration of vehicle (10 ml/kg, IP) or minocycline (40 mg/kg, IP), METH (1.0 mg/kg, SC) or saline (10 ml/kg, SC) was administered to mice. A detailed treatment schedule is shown in the Method section. Vehicle + vehicle group (n=22), vehicle + METH group (n=24), minocycline + METH group (n=24), minocycline + vehicle group (n=21). Each value is the mean \pm S.E.M. *P<0.05 when compared with the vehicle + METH treated group.

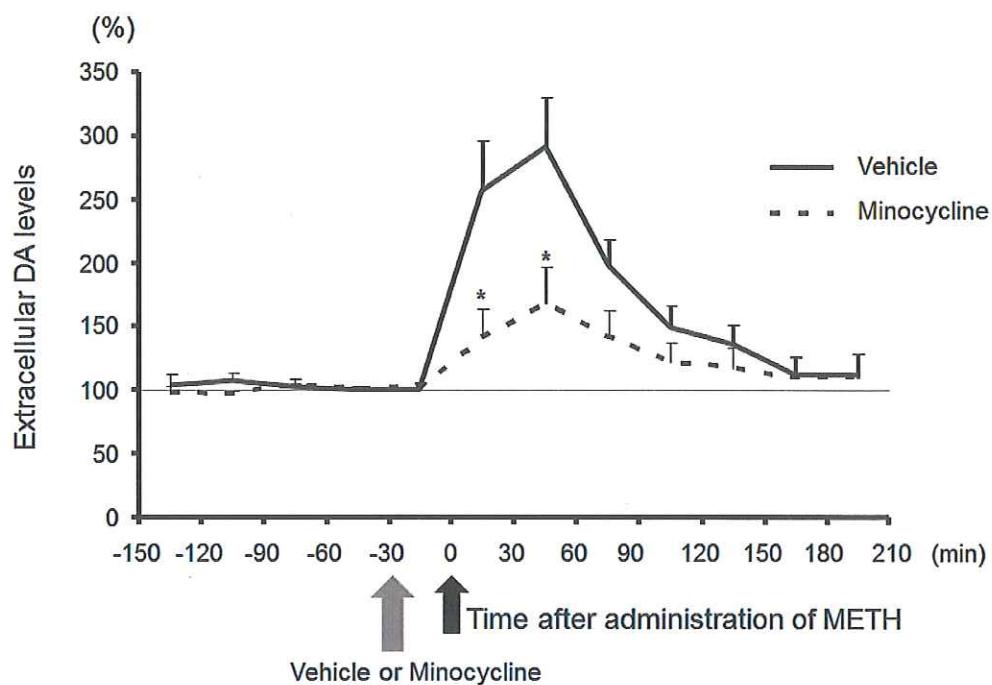


Fig. 3 The effects of minocycline on METH induced increases of extracellular DA levels in the nucleus accumbens.

Thirty minutes after the administration of vehicle (10 ml/kg, IP) or minocycline (40 mg/kg, IP), METH (1.0 mg/kg, SC) was injected into mice. The dialysate was collected in 30-min fractions, and DA levels were measured by HPLC. Basal extracellular DA levels in the nucleus accumbens were 4.17 ± 0.101 nmol/L (n=16, mean \pm SEM). The values are the mean \pm SEM of 8 mice. *P<0.05 when compared with the control (vehicle) group.

考 察 :

覚せい剤や麻薬の使用に伴う精神障害は大きな社会問題となっているが、現在根本的な治療法はない。我々のこれまでの研究から、ミノサイクリンが覚せい剤・麻薬関連精神障害の治療薬として有望であると考えている。

本研究の結果より、世界中で幅広く使用されている安全な薬剤であるミノサイクリンは、覚せい剤関連精神障害の新しい治療薬として期待されるであろう。

本研究成果は、「Antibiotic drug minocycline prevents methamphetamine-rewarding effects in mice.」と
いう題名で国際誌「Pharmacology, Behavior and Biochemistry」に掲載された (Pharmacol. Biochem. Behav. 2012;101: 303-306.)。

参考文献 :

1. Zhang L. et al. Protective effects of minocycline on behavioral changes and neurotoxicity in mice after administration of methamphetamine. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 30: 1381-1393, 2006.
2. Zhang L. et al. Protective effects of minocycline on MDMA-induced neurotoxicity in serotonergic and dopaminergic neurons of mouse brain. *Eur. J. Pharmacol.* 544: 1-9, 2006.
3. Hashimoto K. et al. Protective effects of minocycline on the reduction of dopamine transporters in the striatum after administration of methamphetamine: A PET study in conscious monkeys. *Biol. Psychiatry* 61: 577-581, 2007.
4. Fujita Y. et al.: Phencyclidine-induced cognitive deficits in mice are improved by subsequent subchronic administration of the antibiotic drug minocycline. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 32: 336-339, 2008.
5. Sofuooglu M. et al. Minocycline attenuates subjective rewarding effects of dextroamphetamine in humans. *Psychopharmacology* 213: 61-68, 2011.
6. Tanibuchi Y. et al. A case of methamphetamine use disorder treated with the antibiotic drug minocycline. *Gen. Hospital Psychiatry* 32: 559e1-e3, 2010.

作成日 : 2012年3月1日