

平成 30年3月12日

免疫応答の重要因子を介した 薬物依存の新しいメカニズムを発見

<概要>

浜松医科大学の中原大一郎名誉教授（訪問共同研究員）と埼玉医科大学の村上元講師らの研究グループは、依存物質を繰り返し摂取することで、免疫応答に重要な因子である主要組織適合遺伝子複合体クラス I (MHCI) の発現がドーパミン神経細胞で持続的に減少し、薬物依存を引き起こすことを発見しました。この発見により、全く新しい薬物依存のメカニズムが明らかになり、ドーパミン神経細胞が関与する発達障害等の精神疾患の解明にも繋がることが期待されます。

この成果は、米国科学振興協会の科学雑誌「Science Advances」オンライン版に、日本時間3月15日午前3時に公表されます。

<研究の背景>

薬物依存は、一度形成されると断薬後も長期間持続する精神疾患であり、患者の人生を狂わせるだけではなく、重要な社会問題であることが知られています。しかし、その治療は認知行動療法によるものが主で薬物依存を治す特效薬はいまだ見つかっていません。薬物依存のメカニズムとして、報酬系と呼ばれる神経回路で中心的な役割を担うドーパミン神経細胞に対し、他の神経細胞が過剰に結合していることが知られています。しかし、何故そのような過剰な神経結合が形成されるかは明らかにされていません。一方、本研究で薬物依存に関与する因子として発見した MHCI は免疫応答において抗原を提示する重要な働きをすることが古くから知られています。近年になり MHCI は脳の神経細胞にも発現し、この免疫応答における働きに加えて、神経結合を切断するという脳特異的な役割を担うことが注目されています。MHCI は脳の中でもドーパミン神経細胞に多く発現しますが、そこでの機能は全く調べられていませんでした。

<研究の成果>

我々は、以前の研究でマウスが自分で依存物質を長期間摂取できる薬物自己投与装置を開発しました。この薬物自己投与装置を様々な遺伝子改変マウスに用いた結果、MHCI の機能欠損型マウスが過剰なコカイン依存様行動を示すことを見つけ、MHCI はコカイン依存に重要であることを発見しました。さらに、野生型のマウスがコカインを繰り返し摂取すると、MHCI の発現がドーパミン神経細胞特異的に減少することを発見しました。その結果、ドーパミン神経細胞に過剰な神経結合が形成されることを、顕微鏡観察、電気生理学的手法、分子生物学的手法を用いた詳しい解析により明らかにしました。また、薬物依存の遺伝子治療法としてアデノ随伴ウイルスを用いてドーパミン神経細胞に MHCI を強制的に発現することで、コカイン依存様行動を抑制することに成功しました。

<今後の展開>

今回の研究により、依存物質であるコカインの繰り返しの摂取が、ドーパミン神経細胞において MHCI の発現を減少する結果、ドーパミン神経細胞に過剰な神経結合が形成され、薬物依存を引き起こすことを明らかにしました。コカイン以外にもアルコールやニコチンなど様々な依存物質がありますが、それらが引き起こす薬物依存のメカニズムは多くの共通点をもつことが知られています。したがって、本研究によって得られた知見はコカイン依存だけでなく他の薬物依存の解明にもつながることが期待できます。さらに、ドーパミン神経細胞は依存だけでなく発達障害等の精神疾患にも関与しています。したがって、本研究で明らかにした免疫応答に重要な因子である MHCI のドーパミン神経細胞特異的な働きは発達障害等のメカニズムの解明にも役に立つことが期待できます。

<発表雑誌>

Science Advances

<論文タイトル>

MHC Class I in Dopaminergic Neurons Suppresses Relapse to Reward Seeking

<著者>

Gen Murakami^{1,2,3}, Mitsuhiro Edamura¹, Tomonori Furukawa⁴, Hideya Kawasaki², Isao Kosugi², Atsuo Fukuda⁴, Toshihide Iwashita², and Daiichiro Nakahara^{1,4}

<研究グループ>

本研究は、¹浜松医科大学総合人間科学講座（心理学）、²同再生・感染病理学講座（岩下寿秀教授ら）、⁴同神経生理学講座（福田敦夫教授ら）と、³埼玉医科大学教養教育学科との共同研究で、下記の文部科学省科学研究費補助金の支援のもとで実施した成果です。

研究活動スタート支援：研究代表者 村上元 （研究課題番号：23890076）

若手研究 (B)：研究代表者 村上元 （研究課題番号：25860392）

若手研究 (B)：研究代表者 村上元 （研究課題番号：15K19164）

基盤研究 (C)：研究代表者 村上元 （研究課題番号：17K08960）

新学術領域研究：研究代表者、福田敦夫 （研究課題番号：15H05872）

<報道解禁日時>

日本時間 3 月 15 日（木）午前 3 時以降から掲載可能（紙面では 15 日朝刊以降）

<本件に関するお問い合わせ先>

浜松医科大学 神経生理学講座 (〒431-3192 浜松市東区半田山 1-20-1)
名誉教授・訪問共同研究員 中原大一郎
Tel: 053-435-2246 / Fax: 053-435-2245
E-mail: nakahara@hama-med.ac.jp

埼玉医科大学 教養教育学科 (〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38)
講師 村上元
Tel: 049-276-1903 / Fax: 049-276-1903
E-mail: murakami@saitama-med.ac.jp

<参考図>

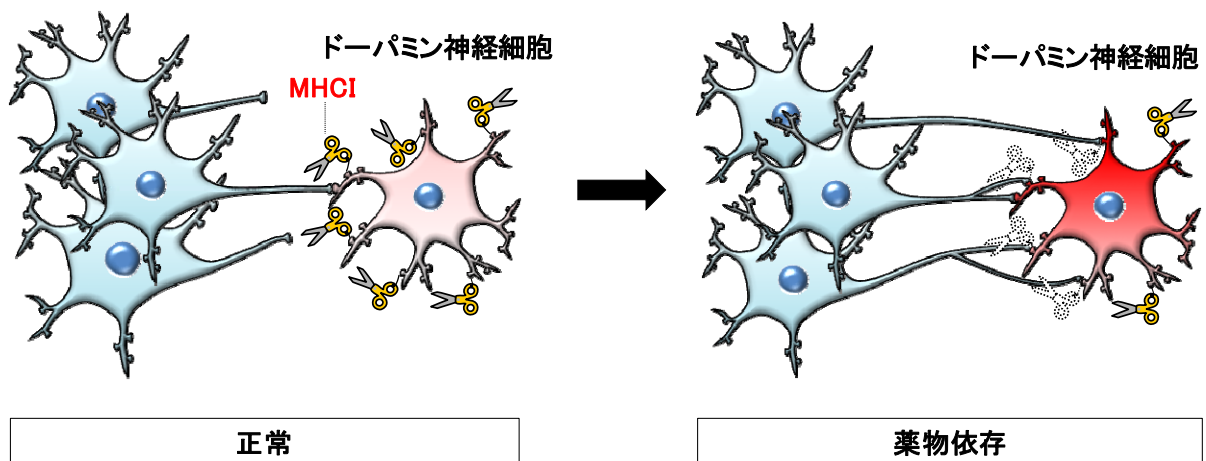


図: 依存物質を繰り返し摂取することでドーパミン神経細胞における MHC1 の発現が減少し、過剰な神経結合が形成されて薬物依存が引き起こされる。