

腸-脳相関に基づく合成麻薬 MDMA のレジリエンスに関する研究

曲 悠歌¹⁾, 江口哲史²⁾, 馬莉¹⁾, 万夏雲¹⁾, 森 千里²⁾, 橋本謙二¹⁾

1) 千葉大学社会精神保健教育研究センター

2) 千葉大学予防医学センター

【研究の背景】

覚せい剤の誘導体である合成麻薬 MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) は、世界中の若者によって乱用されている薬物である。MDMA は覚せい剤とは異なり、ドパミン神経系への作用が弱く、主にセロトニン神経系とオキシトシン系に作用する。近年、MDMA を精神療法と組み合わせることで、PTSD 患者の症状を有意に改善することが報告され、注目を集めている (Mitchell JM, et al. *Nature Medicine*. 2021; 2023)。

【目 的】

これまで、マウスの社会的敗北ストレスモデルにおいて、MDMA を投与すると、うつ様行動を示さないこと、さらに腸-脳相関がその効果に寄与している可能性を報告した (Qu Y et al. *Psychiatry Research*, 2023)。迷走神経は腸-脳相関に重要な役割を果たしているため、本研究ではマウスの慢性拘束ストレスモデルを用いて、MDMA のレジリエンス効果における迷走神経切断の影響を調べることを目的とした。

【方 法】

マウスに横隔膜下の迷走神経切断手術または偽手術を施行し、1 週間の回復期間を設けた。その後、MDMA (10 mg/kg/日) を 2 週間経口投与し、続いて 7 日間の慢性拘束ストレスを施行した。うつ様行動の評価を行い、糞中の腸内細菌叢を解析するとともに、糞および血液のメタボローム解析を実施した。

【結 果】

MDMA の投与は、慢性拘束ストレスに対してレジリエンス効果を示した。一方、横隔膜下で迷走神経を切断したマウスでは、MDMA のレジリエンス亢進作用が見られなかった。また、腸内細菌叢解析およびメタボローム解析から、迷走神経切断の効果に関与している可能性のある代謝物が示唆された (Qu Y et al. *Neurobiology of Disease*, 2023)。

【考 察】

MDMA の主な作用はセロトニン神経系であり、体内のセロトニンの 95% は消化器系で生成されることを考慮すると、MDMA の効果には消化器系のセロトニン神経系を介した腸-脳相関が関与していると推測される。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

欧米では、MDMA をはじめとするセロトニン神経系に作用する薬剤の臨床試験が多く実施されている。これらの薬剤の作用については、脳だけでなく、消化器系への作用を含めた腸-脳相関の重要性を考慮する必要がある。本研究の臨床的意

義・臨床への貢献度は高い。

【参考・引用文献】

- Mitchell JM, Bogenschutz M, Lilienstein A, Harrison C, Kleiman S, Parker-Guilbert K, Ot'alora G M, Garas W, Paleos C, Gorman I, Nicholas C, Mithoefer M, Carlin S, Poulter B, Mithoefer A, Quevedo S, Wells G, Klaire SS, van der Kolk B, Tzarfaty K, Amiaz R, Worthy R, Shannon S, Woolley JD, Marta C, Gelfand Y, Hapke E, Amar S, Wallach Y, Brown R, Hamilton S, Wang JB, Coker A, Matthews R, de Boer A, Yazar-Klosinski B, Emerson A, Doblin R. MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nat Med.* 2021;27(6):1025-1033.
- Mitchell JM, Ot'alora G M, van der Kolk B, Shannon S, Bogenschutz M, Gelfand Y, Paleos C, Nicholas CR, Quevedo S, Balliett B, Hamilton S, Mithoefer M, Kleiman S, Parker-Guilbert K, Tzarfaty K, Harrison C, de Boer A, Doblin R, Yazar-Klosinski B; MAPP2 Study Collaborator Group. MDMA-assisted therapy for moderate to severe PTSD: a randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Nat Med.* 2023;29(10):2473-2480.
- Qu Y, Eguchi A, Wan X, Ma L, Chang L, Shan J, Yang Y, Mori C, Hashimoto K. Repeated use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine is associated with the resilience in mice after chronic social defeat stress: A role of gut-microbiota-brain axis. *Psychiatry Res.* 2023;320:115020.
- Qu Y, Eguchi A, Ma L, Wan X, Mori C, Hashimoto K. Role of the gut-brain axis via the subdiaphragmatic vagus nerve in stress resilience of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in mice exposed to chronic restrain stress. *Neurobiol Dis.* 2023;189:106348.