

覚醒剤による脳神経変化の時期を毛 1 本から検出する研究

浜田俊幸

国際医療福祉大学 薬学部

【研究の背景】

毎日一定時刻に覚醒剤を投与すると、投与の数時間前から活動量が増加し、体が何時に覚醒剤を投与されていることを予知しているような予知行動リズムが誘発される。予知行動は覚醒剤投与により脳内に新たな神経回路が形成され発現すると考えられ、覚醒剤の脳神経に作用する機構解明にもつながる。予知行動形成には時計遺伝子の発現誘導が伴うことが報告されているが詳細な機構は明らかとなっていない。今回、簡易的かつ非侵襲的に予知行動形成を毛 1 本から解析する計測システムを開発し、脳神経変化の作用機序を解明する研究を行った。

【目 的】

覚醒剤を毎日一定時刻に投与すると、投与時刻前から行動量が増加する予知行動が形成される。形成過程に時計遺伝子発現変化が関与している報告があるが詳細は不明である。本研究では、予知行動形成過程において簡易的かつ非侵襲的に毛 1 本から時計遺伝子発現変化をとらえる実験系を構築し、覚醒剤依存度および覚醒剤誘発脳内神経回路形成時期をとらえ、MAP が作用部する脳内部位を明らかにすることを目的とする。

【方 法】

体毛の時計遺伝子 *Period1* (*Per1*) の遺伝子発現解析は、*Per1* プロモーターにホタルルシフェラーゼ遺伝子を連結した *Per1-luc* マウスのヒゲ、頭皮をもちいて行った¹⁾。MAP は AM11 時に腹腔内投与をし、投与直後の AM11 時と夕方 18 時にサンプリングした。MAP を長期間投与した時に誘発される異常行動をビデオで撮影し、投与からどれくらいの時期で誘発されるか検討した。組織密着型センサーを皮膚および肝臓に移植し、MAP を飲水投与し長期間連続投与した場合、行動および *Per1* 発現リズムの変化も計測した。

【結 果】

ヒゲおよび皮膚の *Per1* 発現は AM11 時に低く、18 時に高い昼夜リズムを示した。0.1%MAP 0.5ml の毎日 AM11 時の腹腔内投与により予知行動が形成され、ヒゲの *Per1* 遺伝子発現の昼夜リズムが投与 3 日目に無くなり、4 日目に逆転した (MAP 投与日を day0 とする)。予知行動形成に MAP の濃度が十分か検証するために 2 倍量の 0.2%MAP 0.5ml を同様に投与したところ、ヒゲの *Per1* 遺伝子発現の昼夜リズムは 0.1%MAP の時と同様な結果だった。この結果より MAP 投与により誘発される予知行動は投与から 3 日目に形成されると考えられた。MAP 投与により誘発行動変化をビデオで時系列に解析したところ、3 つの特徴的な行動を示した。予知行動形成時期では MAP 投与を AM11 時に行うと、投与 3.5 ± 0.6 時間後に急激な活動量増加が誘発された。活動量の増加時間は 4.3 ± 1.2 時間継続し、その後消失した。そして MAP 投与開始から 3 日目あたりで AM11 時前 (9 時から 11 時) に活動量が増加する予知行動が出現した。予知行動を形成後、MAP 投与を休止しても予知行動は出現するが、MAP 投与後 3 時間後に誘発される活動量増加は消失したことから MAP 投与後に出現する活動量増加は MAP 投与により直接誘発されるものと考えられた。MAP 投与 (AM11) 開始から 1 か月後、予知行動

を形成する脳神経変化が形成された後と考えられる時期では、MAP 投与 20 分後に、異常行動が頻繁に観察された。通常のマウスの行動でみられない左から何かを避けようとする動き、胸を引っ張る動き、拍手するような動き、後ずさる行動が出現した。

長期 MAP 投与 (AM11) 時、投与における生体変化も同時に調べ、雄マウスおよび雌マウスどちらも体重減少を誘発した。MAP 投与を休止すると体重は元のレベルに戻った。しかしながら MAP 投与 2 週間後では、雄マウスおよび雌マウスどちらも体重減少が誘発されなくなった。長期 MAP 投与 (AM11) 時において雄マウスおよび雌マウスでは致死率に大きく差がみられた。MAP 濃度が 0.2% 投与では雄マウスの致死率が有意に高く、雌マウスの致死率は非常に低かった。

【考 察】

本研究により MAP 投与により予知行動が形成されるのは投与後 3 日以内であり、0.2%MAP 濃度 (0.5ml 投与) が投与濃度の上限であることが明らかになった。MAP 投与後、3 時間後に急激な行動量増加が誘発され、活動量持続時間が 4 時間ほどであることから MAP の有効血中半減期は数時間であることが考えられた。予知行動形成後に生体に生じる生体変化として MAP による体重減少効果が MAP 投与後 2 週間で消失することを明らかにした。この時期に MAP 投与による死亡率が雄のみ高かった。さらに 1 か月 MAP 投与を続けると、MAP 投与後約 20 分で異常行動が誘発されるが活動量増加を伴わないため、活動量に関与していない脳部位の変化が関与していると考えられる。以上予知行動形成時以降に出現する生体機能変化に関与する脳部位は、予知行動形成に関与していないと考えられた。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

MAP 誘発予知行動を形成する脳神経回路の解明は、生体リズムの乱れが誘発する疾患発症機構解明だけでなく MAP による脳神経変化機構の解明につながる。MAP の長期投与の時系列解析で生体にどのような変化が誘発されるか明らかにすることで薬物依存形成度が推測可能になる。

【参考・引用文献】

1. Sato et al., Analysis of anticipatory behavior formation mechanism induced by methamphetamine using a single hair, *Cells*, 2023, 12(4), 654.