



平成29年10月11日

本件の報道解禁につきましては、
平成29年10月12日（木）18時以降にお願い致します。

報道機関 各位

覚せい剤依存を抑制する新規分子を発見

富山大学大学院医学薬学研究部（薬学）薬物治療学研究室、傅 柯荃（大学院医学薬学教育部博士後期課程3年生）、宮本嘉明准教授、新田淳美教授らの研究グループは、マウスを用いた実験で薬物依存を抑制する新規分子を発見しました。新規分子である TMEM168 は、生体内でどのような機能があるか分かっていなかったところですが、自治医大の村松慎一教授が確立した遺伝子工学的な手法を用いてマウス脳の報酬系と呼ばれる領域の一部である側坐核で局所的に発現を増加させると、マウスの覚せい剤の嗜好性が弱まることを世界で初めて見出しました。この時には、オステオポンチンという分子との相互作用が重要であることも見出しました。

これらの成果は、現在、日本を含む世界中で大きな社会問題となっている薬物乱用の解決に対する大きな前進となると考えられます。本研究は、イギリスの学術誌 Scientific Report に2017年10月12日（日本時間の午後6時）に掲載されます。

つきましては、取材・報道方よろしく申し上げます。

1. 発表内容

別紙資料のとおり

2. 解禁時間

2017年10月12日 午前10時（イギリス標準時）

2017年10月12日 午後6時（日本標準時）

3. 研究に関する取材・問い合わせ先

〒930-0194 富山市杉谷 2630

新田淳美 富山大学大学院医学薬学研究部 薬物治療学研究室 教授

宮本嘉明 富山大学大学院医学薬学研究部 薬物治療学研究室 准教授

TEL 076-415-8822、8823

E-mail: nitta@pha.u-toyama.ac.jp; miyamoto@pha.u-toyama.ac.jp

別紙資料

1. ポイント

- ・報酬系という脳部位の一部である側坐核で覚せい剤の反復投与で発現量が著しく増加する分子として TMEM168 を見いだした。(手法としては図 1 に示す cDNA サブトラクション法を用いた)
- ・TMEM168 が生体の至るところで発現しており、脳での発現が多いことを見つけた。
- ・自治医大・神経内科・村松慎一教授が作成したアデノ随伴ウイルスベクター (AAV) を用いて、側坐核で発現を増加させると、覚せい剤による運動量の増加や場所嗜好性が抑制された。
- ・薬物依存には、ドパミンという脳内神経伝達物質が重要であるが、覚せい剤によって著しく増加する細胞外ドパミン量を TMEM168 は抑制した。
- ・TMEM は脳神経細胞内のゴルジ体内に存在し、オステオポンチンと相互作用している。
- ・オステオポンチンをマウス脳室内に注入すると覚せい剤依存が抑制された。
- ・以上の研究成果は、覚せい剤依存の形成メカニズムがわからず、治療薬もなかったところ、治療薬開発につながる礎となった。

2. 研究の概要

【研究の背景】

薬物依存、特に覚せい剤依存は、日本での再犯率は 60% と非常に高く、大きな社会問題でありながらも、十分な対策はなされていない。最近では、覚せい剤依存を犯罪としてだけでなく、精神疾患の 1 つととらえ、治療し、社会復帰する方法を模索されているが、我々、薬学部の研究者としては、再犯を防ぐことができる治療薬の開発を目指したいと考えている。そのような中、覚せい剤を反復投与したマウス脳で発現量が増加する分子として TMEM168 を見出した。(図 1)

【方法】

TMEM のマウス臓器や脳での発現量については、RT-PCR 法で検討した。側坐核で発現量を増加させるためには、自治医大神経内科・村松慎一教授が作成したアデノ随伴ウイルスベクターを用いた。覚せい剤の依存については、運動過多や場所嗜好性試験を行った。

TMEM168 とオステオポンチンの相互作用の検討には、免疫染色法や免疫沈降法を用いた。

News Release



【発信】国立大学法人
富山大学総務部広報課
(TEL) 076-445-6028
(FAX) 076-445-6063

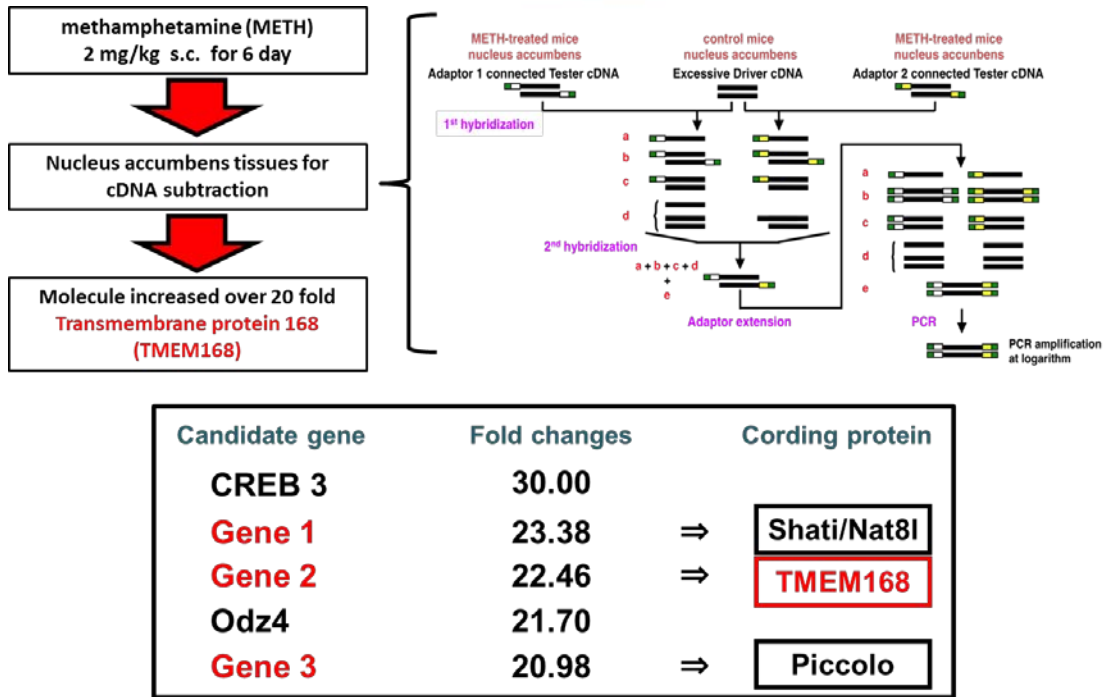


図1 TMEM168 発見の経緯

【結果】

新規分子 TMEM168 は、生体内の各臓器で発現していたが、脳での発現量が多かった。覚せい剤をマウスに連続投与すると、依存の形成に重要な側坐核という部分での発現量が著しく増加していた。側坐核での TMEM168 の発現量を増加させると、覚せい剤による運動過多や場所嗜好性が抑制された。TMEM168 は、細胞内のゴルジ体に存在し、オステオポンチン（注 細胞外マトリックプロテインの 1 つ）と結合している。オステオポンチン自体もマウスの覚せい剤依存を抑制した。

【まとめの図と将来の展望】 本研究成果を図2にまとめた。

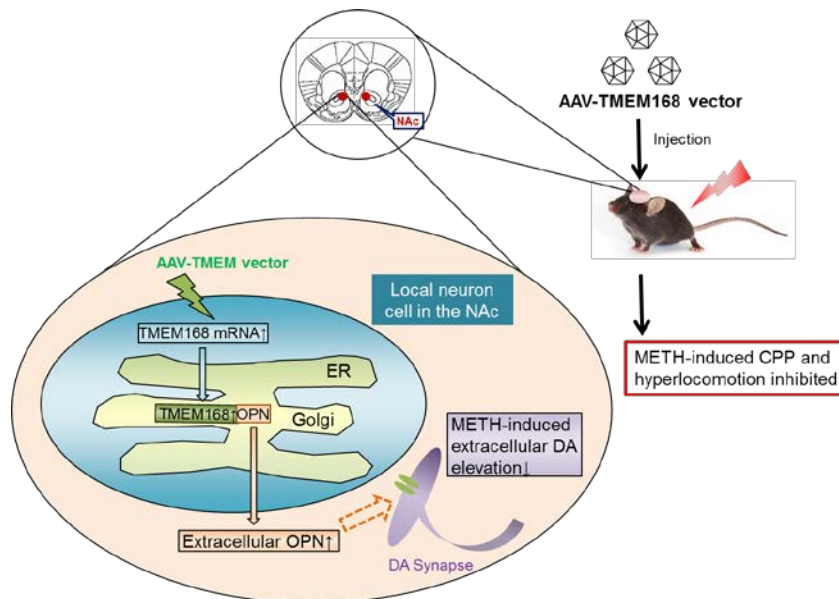


図2



薬物乱用は大きな問題でありながら、医療や薬学の側面からは、解決策を呈しないままになっている。

本研究では、ゴルジ体内のシステムである TMEM168-オステオポンチンが薬物依存の形成を抑制することを示し、本経路が薬物依存治療薬に結びつくことが期待される。

■ 雑誌名 Scientific Reports

■ 論文名 Involvement of the accumbal osteopontin-interacting transmembrane protein 168 in methamphetamine-induced place preference and hyperlocomotion in mice

■ 論文情報

著者 傅 柯荃 (Kequan Fu)¹, 宮本嘉明 (Yoshiaki Miyamoto)¹, 大竹和弥 (Kazuya Otake)

¹, 鷺見和之 (Kazuyuki Sumi)¹, 齋鹿絵里子 (Eriko Saika)¹, 松村祥平 (Shohei Matsumura)

¹, 佐藤直輝 (Naoki Sato)¹, 上野優香 (Yuka Ueno)¹, Seunghee Seo¹, 宇野恭介 (Kyosuke

Uno)¹, 村松慎一 (Shin-ichi Muramatsu)^{2,3}, 新田淳美 (Atsumi Nitta)¹

所属 1 富山大学大学院医学薬学研究部 (薬学)・薬物治療学研究室

2 自治医科大学医学部・神経内科学

3 東京大学医科学研究所・遺伝子・細胞治療センター