



シリーズXVII

メンタルヘルスケア

14. メンタルヘルスにおける最近のトピックス
：アルコール・薬物依存症

札幌医科大学医学部神経精神医学講座 橋本恵理
齋藤利和

1. はじめに

アルコールを代表とする精神作用物質は、気分、認知、行動を変化させる。薬物依存とは、精神作用物質の使用により重大な障害が起こっているにも関わらず、その物質の使用が何にも増して優先されるといった、一群の認知的、行動的、生理的現象である (WHO 1969)。最近の神経科学の発展は、精神作用物質が作用する神経回路や細胞内情報伝達系の検索を可能にし、薬物依存脳での変化が解明されつつある。ここでは、薬物依存症の中でも研究の進んでいるアルコール依存症の生物学的基盤に関して、最近の知見を述べたい。

2. アデニル酸シクラーゼ (AC) 系の変化

飲酒により得られる快反応は依存形成に深く関連するが、この反応には脳内報酬系とよばれる中脳腹側被蓋野から発し、側坐核を経て前頭前野に投射する中脳皮質辺縁ドパミン神経路が重要な働きをしている¹⁾。このような脳内神経路には様々な細胞内情報伝達系があるが、アルコール依存症では、アデニル酸シクラーゼ (AC) 系の変化がよく調べられている。ACはセカンドメッセンジャーであるcAMPの産生酵素で9つのアイソフォームがあり、神経組織ではIとVIII型が多く発現する。神経伝達物質が受容体に結合すると、G蛋白質を介してACの活性が調節される (図1)。

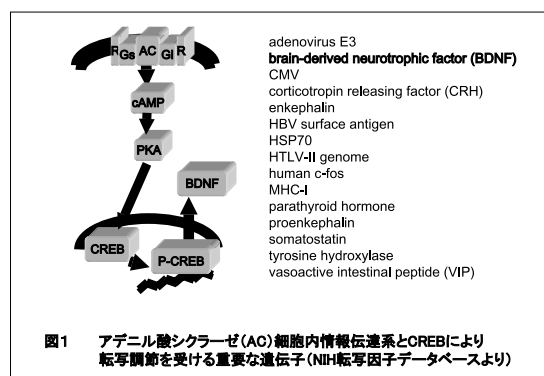
われわれは以前に、アルコール依存症死後脳大脳皮質にて、AC活性を促進するGs蛋白質の機能低下を明らかにし²⁾、さらに同領域でのGs蛋白質量の低下、AC-I型のmRNAと蛋白質量の減少を報告した³⁾。一方、われわれの別の実験では、アルコール依存症者死後脳側坐核および扁桃体で

AC-I型量の増加を認めていることから⁴⁾、アルコール依存症では、大脳皮質で活性低下、辺縁系で活性亢進というAC系機能の脳内不均衡が存在することが示唆された。この変化と病態との関連を考えるには、この系のさらに下流領域での変化を検索する必要がある。

cAMPにより活性化されたAキナーゼ (PKA) は核内で転写因子であるcAMP応答素結合蛋白質 (cAMP-responsive element binding protein ; CREB) をリン酸化し、活性化する。CREBの転写調節を受ける遺伝子には、脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor ; BDNF) という神経細胞の生存や機能維持に必須な分子がある (図1)。アルコールの慢性投与ラットでは線条体CREB活性の減少が報告されており⁵⁾、アルコールの慢性摂取が転写因子CREBの活性を抑制し、BDNF産生を減少させることにより脳神経回路網を変化させている可能性がある。

3. アルコールによる神経回路網の改変

これまでの知見から、アルコール依存症の脳では、種々の細胞内情報伝達系の変化により、神経



細胞の機能障害や脱落が起こっていると予想され、これが依存や耐性の形成に深く関連する可能性が示唆される。さらに、アルツハイマー病やうつ病など記憶力障害や認知障害を示す他の疾患においても、アルコール依存症と同様の脳内cAMP系の変化が報告されており、これらの疾患では共通してBDNF産生の低下などを通じて脳神経回路網の改変が起こることが病態と深く関連していると考えられる。アルツハイマー病脳では海馬や広範な脳領域での神経細胞脱落が知られているが、再発を繰り返すうつ病者でも海馬の萎縮が報告されており⁶⁾、うつ病脳では神経細胞新生の障害があるという新たな理論が提唱されている⁷⁾。一方、アルコール依存症では精神症状として抑うつを伴うことが多く、また頭部画像所見および神経心理学的検査では大脳領域の萎縮や記憶力障害、前頭葉機能障害を認めることが多く、痴呆を発症する例も少なくない。これらの知見からは、アルコール依存症においてエタノールの作用により、神経細胞の脱落や神経細胞新生の障害といった現象が生じ、脳神経回路網の改変が起きていることが示唆される。

4. エタノールの神経細胞新生への作用

近年、成人脳でも神経細胞新生が確認されている⁸⁾。神経新生の基になる神経幹細胞は、脳室下帯や海馬歯状回という限局された領域にのみ存在し、自己複製能と多分化能を有し、神経細胞とアストロサイト、オリゴデンドロサイトなどの神経膠細胞へ分化する。神経幹細胞は、早期死後脳からの単離が可能であり⁹⁾、一定条件の培地中にお

いて塩基性繊維芽細胞増殖因子 (FGF-2) の存在下では増殖が促進され、FGF-2 の除去により神経細胞への分化が誘導される。われわれもこの実験系を用いてエタノールの神経幹細胞分化に及ぼす影響を調べている。その研究において、胎齢18日のラット胎仔より得た初代培養神経細胞と、胎齢14日のラット胎仔より得た神経幹細胞を同濃度のエタノールで処置し、生存率と分化誘導能を *in vitro* で比較した結果、エタノールが神経細胞の生存に影響するよりも低い濃度から、神経幹細胞の分化を抑制することがわかった¹⁰⁾。これはアルコール依存症脳でみられる神経細胞数の減少には、従来考えられていたエタノールのアポトーシス促進といった作用よりも、エタノールによる神経幹細胞から神経細胞への分化抑制が大きく寄与していることを示唆する。

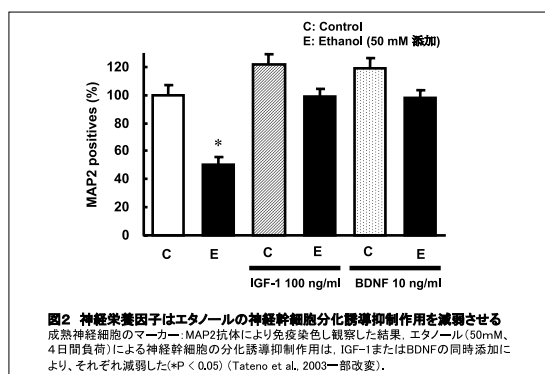
また、エタノールと神経栄養因子の関係については、エタノール早期暴露によりBDNFの発現が低下することが報告されている¹¹⁾。われわれの研究でも、BDNFやinsulin-like growth factor-1 (IGF-1) といった神経栄養因子がエタノールの神経幹細胞から神経細胞への分化抑制作用を減弱させることが確認されたが (図2)¹²⁾、さらに、神経幹細胞内に発現している栄養因子関連シグナル分子であるextracellular signal-regulated kinase (ERK) およびphosphatidylinositol 3-kinase (PI 3-K) の活性化がエタノール暴露により減弱することも確認している。今後、これら神経栄養因子の作用機序の解析がアルコールの細胞障害性メカニズムの解明につながることを期待される。

5. まとめ

アルコール依存症者の病態には、エタノールによる神経細胞障害性および神経幹細胞の分化抑制作用により引き起こされる脳神経回路網の改変が深く関連すると考えられ、アルコール依存症が“stem cell disorder (幹細胞の異常に基づく疾患)”である可能性が示唆される。

参考文献

1. Koob GF, Sanna PP, Bloom FE. Neuroscience of addiction. *Neuron* 1998; 21: 467-476.
2. Ozawa H, Katamura Y, Hatta S, et al. Alterations



- of guanine nucleotide-binding proteins in post-mortem human brain in alcoholics. *Brain Research* 1993 ; 620 : 174-179.
3. Sohma H, Hashimoto E, Shirasaka T, et al. Quantitative reduction of type I adenylyl cyclase in human alcoholics. *Biochim. Biophys. Acta* 1999 ; 1454 : 11-18.
 4. Yamamoto M, Pohli S, Durany N, et al. Increased levels of calcium-sensitive adenylyl cyclase subtypes in the limbic system of alcoholics : evidence for a specific role of cAMP signaling in the human addictive brain. *Brain Res.* 2001 ; 895 : 233-237.
 5. Yang X, Horn K, Wand GS. Chronic ethanol exposure impairs phosphorylation of CREB and CRE-binding activity in rat striatum. *Alcohol Clin. Exp. Res* 1998 ; 22 : 382-390.
 6. Steffens DC, Byrum CE, McQuoid DR, et al. Hippocampal volume in geriatric depression. *Biol. Psychiatry* 2000 ; 48 : 301-309.
 7. Duman RS, Nakagawa S, Malberg J. Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology* 2001 ; 25 : 836-844.
 8. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat. Med.* 1998 ; 4 : 1313-1317.
 9. Palmer TD, Schwartz PH, Taupin P, et al. Cell culture. Progenitor cells from human brain after death. *Nature.* 2001 ; 411 : 42-43.
 10. 館農 勝, 小澤寛樹, 鶴飼 渉, 他. 神経幹細胞の分化誘導制御に対するエタノールの影響. *アルコールと医学生物学.* 2003 ; 23 : 115-120.
 11. Climent E, Pascual M, Renau-Piqueras J, et al. : Ethanol exposure enhances cell death in the developing cerebral cortex : role of brain-derived neurotrophic factor and its signaling pathways. *J. Neurosci. Res.* 2002 ; 68 : 213-225.
 12. Tateno M, Ukai W, Ozawa H, et al. Ethanol inhibition of neural stem cell differentiation is reduced by neurotrophic factors. *Alcohol Clin. Exp. Res.* (in press).

お知らせ

北海道医師会育英資金のご案内

◇総務部◇

北海道医師会では、会員または会員であった方のご子弟に奨学資金の貸付けを行っております。

この、育英資金制度の貸付者は、今日までに30余名の実績があり、すでに医学部を卒業し医学にご精励されている方もいらっしゃいます。

制度の概要を下記のとおりご案内いたします。

記

貸付の対象となる方は？

北海道医師会会員または北海道医師会会員であった方のご子弟で、家計状況、学業成績等から見て奨学のため資金を貸付するのに適当であると思われる者。

貸付期間は？

大学医学部および医科大学在学期間中

貸付金額は？

月額5万円～10万円

なお、貸付金は無利息です。

返還期間は？

医師免許取得3年後から10年間以内に原則月割りで返済。

申込み方法は？

北海道医師会会員から所属の都市医師会を経由し、北海道医師会に申請してください。運営委員会の議を経て理事会で、申請者への貸付が決定されます。