

補助事業番号 2022P-278

補助事業名 2022年度 ギャンブル等依存症に係る研究補助事業

補助事業者名 杏林大学大学院 医学研究科 病態生理学研究室

1 研究の概要

本研究では、ギャンブル依存の定量評価法をオペラント行動学習方式で計測する技術を開発した。動物モデルを用いた行動評価系としては、ペレット系もしくはリキッド系のショ糖を報酬誘導物質として用いたオペラント行動学習によるギャンブルタスクを比較検討することにより、ギャンブル依存性の高精度な評価ができる解析パラメーターの確立を目指した。

オペラント行動学習は、動物の意思決定プロセスを定量評価できるため、リスク選好度の差を高感度に検出できる利点を有している。本研究では、ドーパミン機能が抑制されていることが知られている遺伝子ノックアウトマウスモデルを利用し、ギャンブル依存に代表される行動依存を計測するシステムを構築した。これにより、これまで難しかったマウスを用いたギャンブル依存の定量化を可能とする指針を示すことができた。

2 研究の目的と背景

我が国において予備軍を含め1800万人の罹患者を抱えるアルコール・ニコチン・ギャンブル等による依存症は、中脳報酬系におけるドーパミン神経の異常亢進によって引き起こされ、ドーパミン機能の阻害により症状が緩和されることが知られている。

これら依存症の内、アルコール・ニコチン依存に代表される物質依存に関しては認可されている治療薬が報告されている一方で、ギャンブル依存に代表される行動依存に関しては、現在までに薬物療法自体が存在していないのが実情である。

その一因として、ギャンブル依存の定量評価を行うための高精度な測定系の不在が考えられ、そこで本研究では、オペラント行動学習による解析手法を利用することで、これまで難しかったマウスを用いたギャンブル依存の定量化を可能とする測定系を開発することを目的とする。

3 研究内容

ギャンブル等依存症に関する研究

ギャンブル依存性解析の定量化に必要なオペラント行動学習の解析パラメーターを決定することを行い、補助事業者のグループが確立した遺伝子ノックアウトマウスモデルを用いてギャンブル依存症の評価系を確立することを試みた。

具体的には、評価系として先ずペレット系もしくはリキッド系のショ糖を報酬誘導物質として用いた際の影響を検討した結果、ショ糖液を用いた評価系の優位性を確認することができた。

また様々なデバイスを経由したオペラント行動学習によるギャンブルタスクを比較検討した結果、現在までにノーズポーク式オペラント行動学習を採用した場合に、よりギャンブル依存性の高精度評価が可能になることを確認することができた。

現在報酬提示方法の装置およびプログラムの開発改良を通して、ギャンブル依存度を評価する上で重要な指標であるリスク選好度の差を更に高感度に検出できる測定系の開発を継続中である。

図① マウスを用いたオペラント行動解析におけるギャンブルタスクの行動プロセス

			
①はじめは低確率高報酬のリスク行動を取ろうとする	②高報酬を獲得できない頻度が増えてくる	③次第に高確率小報酬の安全行動を取り出す	④安全行動を取った方が総報酬量は高くなることを学習する

4 本研究が実社会にどう活かされるかについての展望

依存症の薬物療法として現在までに認可されている治療薬としては、アルコール依存症に対する抗酒剤やアカンプロセート、およびニコチン依存症に対するバレニクリン等が知られているが、ギャンブル依存症に対してはカウンセリングを基本とする行動療法のみであり現在でも治療薬自体が存在していない。

また上記のアルコール・ニコチン依存等の物質依存に対する数少ない治療薬は根治薬ではなく、病原部位である報酬系への直接的な作用機序を有する根治療法の開発が望まれている現状にある。従って、ギャンブル依存度の程度を高精度に評価できれば、リスク選好度の変化を指標に治療薬の評価測定が可能になると考えられる。

その様な社会的要請に対して、本開発システムは有用であると考えられ、他の評価手法と比較しても多くの利点を有しているものと期待される。

5 教歴・研究歴の流れにおける今回研究のいちづけ

補助事業者は神経科学分野に所属し、これまで神経伝達機構に関する研究に従事してきた。その中でも取り分けシナプス小胞の開口放出機構に関わる分子の遺伝子構造および機能に関する研究を行ってきており、その分野において主に研究成果を挙げてきた。

その検討過程で、ヒトにおける精神疾患に対する検討も必要になり、本事業課題を着想した。補助事業者は、マウス疾患モデルを用いた動物行動解析による研究にも従事しており、そのノウハウも流用することで本研究課題に取り組んでいる。

つまり、本事業課題は補助事業者の研究背景を発展させた内容となっており、行動依存性を評価する上で重要な測定系の構築を達成できた。この技術により、これまで評価が容易ではなかったマウスにおけるギャンブル依存に代表される行動依存の評価が行えると共に、補助事業者の研究が更に発展できるものと期待している。

6 本研究に関わる知財・発表論文等

- (1) **Takahiro Nakayama**, Yasuo Terao. and Kimio Akagawa, "The role of Sp3 transcription factor in syntaxin 1A gene silencing", (2022) *Gene Reports* (ELSEVIER), 27, 101628, pp. 1-8, doi.org/10.1016/j.genrep.2022.101628
- (2) **Takahiro Nakayama**, Toshiyuki Fukutomi, Yasuo Terao and Kimio Akagawa “The silencing mechanism determining neuronal expression of syntaxin 1A gene”(2022) *NEURO2022*, Okinawa.
- (3) **中山高宏**「エピゲノム因子を標的とした依存症の抑制メカニズムの解明と治療戦略」(2022) *喫煙科学学術集会*, 2022年7月
- (4) Hiroki Hamada, **Takahiro Nakayama**, Kei Shimoda and Kohji Ishihara “Effects of Curcumin on Anxiety-like Behaviors of Mice Subjected to the Open Field Test” (2023) *Natural Product Communication*, in press.
- (5) **中山高宏**、内田紀之、村岡貴博 「潜在抑制機能障害を呈する疾患の予防又は治療剤」(2022) **特願 2022-012744**
- (6) **中山高宏**、村岡貴博 「依存症の治療又は予防剤及び依存症のリスク低減用食品組成物」 (2022) **特願 2022-085189**
- (7) **中山高宏**、濱田博喜、内田紀之 「依存症の予防及び／又は治療薬」 (2023) **特願 2023-022071**

7 予想される事業実施効果

本補助事業により開発されたギャンブル依存性測定システムを利用することにより、より具体的な薬物療法の発見に繋がる事業実施効果が期待できるものと考えられる。

その理由としては、これまでギャンブル依存の治癒の程度を定量評価することが容易ではなかったことがその一因と考えられ、そのような問題点を本開発システムが解決できる可能性が高いためでもある。

8 補助事業に係る成果物

(1)補助事業により作成したもの

該当なし

(2)(1)以外で当事業において作成したもの

該当なし

9 事業内容についての問い合わせ先

所属機関名： 杏林大学医学部（キョウリンダイガクイガクブ）

住 所： 〒181-8611

東京都三鷹市新川6-20-2

担 当 者： 助教 中山 高宏（ナカヤマ タカヒロ）

担 当 部 署： 病態生理学教室（ビョウタイセイリガクキョウシツ）

E - m a i l: nakayama@ks.kyorin-u.ac.jp

U R L: <http://www.kyorin-u.ac.jp/univ/user/medicine/mphysiol/>

<https://sites.google.com/view/takahironakayamagrantsinfo/%E3%83%9B%E3%83%BC%E3%83%A0>

[0](#)