

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

規制薬物の依存及び精神毒性の発現にかかわる仕組みの  
分子生物学的解明に関する研究

## 平成 14 年度 総括研究報告書

**Neuroscientific Research on the Molecular Mechanism of Dependency and  
Chronic Psychotoxicity due to Regulated Drug**

**Annual Report**

**Research on Pharmaceutical and Medical Safty**

**Supported by Grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare,  
Japan in 2002**

**(Chief ; Mitsumoto Sato)**

平成 14 年 3 月

主任研究者 佐藤光源

1. 平成 14 年度総括研究報告 佐藤光源	1
2. 平成 14 年分担研究報告	
探索眼球運動を用いた覚醒剤精神病の統合失調症脆弱性素因に関する研究	9
分担研究者 小島 卓也	
研究協力者 三上 智子 <sup>1) 2) 3)</sup> 、成瀬 暢也 <sup>2)</sup> 、守屋 裕文 <sup>2)</sup> 、福良 洋一 <sup>1)</sup> 、 大久保 博美 <sup>1)</sup> 、大久保 起延 <sup>1)</sup> 、松浦 雅人 <sup>1)</sup> 、西川 徹 <sup>3)</sup> 、 (1)日本大学医学部精神神経科学教室、2)埼玉県立精神医療センター、3)東京 医科歯科大学)	
覚せい剤精神病に関わる臨床遺伝学的研究	17
一 ドパミン D2、D3、D4 受容体遺伝子多型による相関研究	
分担研究者 氏家 寛	
研究協力者 勝 強志 <sup>1)</sup> 、野村 晃 <sup>1)</sup> 、中田謙二 <sup>1)</sup> 、稲田俊也 <sup>2)</sup> 、原野陸正 <sup>3)</sup> 、 小宮山徳太郎 <sup>4)</sup> 、山田光彦 <sup>5)</sup> 、関根吉統 <sup>6)</sup> 、曾良一郎 <sup>7)</sup> 、伊豫雅臣 <sup>8)</sup> 、 尾崎紀夫 <sup>9)</sup> 、黒田重利 <sup>1)</sup> 、JGIDA <sup>10)</sup> (1)岡山大学大学院医歯学総合研究科精神神経病態学分野、2)名古屋大学、3)久 留米大学、4)国立精神・神経センター武蔵病院、5)昭和大学附属烏山病院、 6)浜松医科大学、7)東北大学、8)千葉大学、9)藤田保健衛生大学、10) Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse)	
覚せい剤精神病患者の画像所見と遺伝的多型性の研究	26
分担研究者 内村直尚	
研究協力者 原野陸生 <sup>1)</sup> 、安陪等思 <sup>2)</sup> 、石橋正彦 <sup>3)</sup> 、飯田信夫 <sup>4)</sup> 、田中得雄 <sup>5)</sup> 、 前田久雄 <sup>1)</sup> 、曾良一郎 <sup>12)</sup> 、伊豫雅臣 <sup>10)</sup> 、橋本謙二 <sup>10)</sup> 、小宮山徳太郎 <sup>7)</sup> 、 山田光彦 <sup>13)</sup> 、関根吉統 <sup>8)</sup> 、稲田俊也 <sup>9)</sup> 、飯嶋良味 <sup>9)</sup> 、氏家寛 <sup>6)</sup> 、 尾崎紀夫 <sup>11)</sup> 、薬物依存ゲノム解析研究グループ (JGIDA、 Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse) (1) 久留米大学医学部 精神神経科、2) 同 放射線医学、3) 十全会十全病院、 4) 十全会回生病院、5) 大法山病院、6) 岡山大学大学院医歯学総合研究 科精神神経病態学、7) 国立精神・神経センター 武蔵病院精神科、8) 浜 松医科大学精神科、9) 国立精神・神経センター 精神保健研究所、10) 千 葉大学医学部精神科、11) 藤田保健衛生大学医学部精神医学教室、12) 東北 大学大学院精神神経生物学分野、13) 昭和大学附属烏山病院精神神経科)	

## —Mrt1 結合蛋白の検索—

分担研究者 西川 徹

研究協力者 柏 淳、伊藤 卓、黒田安計、梶井 靖、山本直樹、石井澄和、  
海野麻未

(東京医科歯科大学大学院精神行動医科学分野)

## 覚醒剤精神病におけるグルタチオンの役割：治療薬としての抗酸化物質 NAC およびグルタチオン関連酵素の遺伝子多型 39

分担研究者 伊豫雅臣

研究協力者 橋本謙二<sup>1)</sup>、深見悟郎<sup>1)</sup>、小泉裕紀<sup>1)</sup>、小池 香<sup>1)</sup>、岡村齊恵<sup>1)</sup>、  
熊切 力<sup>1)</sup>、清水栄司<sup>1)</sup>、関根吉統<sup>2,10)</sup>、尾崎紀夫<sup>3,10)</sup>、  
稲田俊也<sup>4,10)</sup>、原野陸正<sup>5,10)</sup>、小宮山徳太郎<sup>6,10)</sup>、山田光彦<sup>7,10)</sup>、  
曾良一郎<sup>8,10)</sup>、氏家寛<sup>9,10)</sup>

(<sup>1)</sup>千葉大学大学院医学研究院精神医学、<sup>2)</sup>浜松医科大学精神科、<sup>3)</sup>藤田保健衛生大学医学部精神医学、<sup>4)</sup>名古屋大学大学院医学研究科精神医学、<sup>5)</sup>久留米大学医学部精神神経科、<sup>6)</sup>国立精神・神経センター武蔵病院精神科、<sup>7)</sup>昭和大学附属烏山病院精神神経科、<sup>8)</sup>東北大学大学院医学系研究科精神神経生物学、<sup>9)</sup>岡山大学大学院医歯学総合研究科精神神経病態学、<sup>10)</sup>JGIDA (Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse))

## 覚醒剤精神病におけるヒスタミン神経の役割：画像医学的研究と小動物モデルの薬理学的研究 46

分担研究者 谷内一彦

研究協力者 奥田友宏<sup>1)</sup>、代紅梅<sup>1)</sup>、岩渕健太郎<sup>1) 2)</sup>、櫻井映子<sup>1)</sup>、小島照正<sup>1) 2)</sup>、  
陳忠<sup>1)</sup>、伊藤千裕<sup>2)</sup>、渡邊建彦<sup>1)</sup>

(東北大学大学院医学系研究科細胞・病態薬理学分野<sup>1)</sup>、東北大学医学部精神神経学分野<sup>2)</sup>)

## PET を用いた薬物精神病および統合失調症における中枢ヒスタミン神経系の役割に関する研究 52

分担研究者 佐藤光源

研究協力者 岩渕健太郎<sup>2)3)</sup>、伊藤千裕<sup>2)</sup>、望月秀樹<sup>3)</sup>、田代 学<sup>3)</sup>、加藤元久<sup>3)</sup>、  
岩田 錬<sup>5)</sup>、伊藤正敏<sup>5)</sup>、松岡洋夫<sup>2)</sup>、木村裕一<sup>5)</sup>、石井賢二<sup>5)</sup>、  
石渡喜一<sup>5)</sup>、谷内一彦<sup>3)</sup>

(東北福祉大学大学院精神医学<sup>1)</sup>、東北大学医学部精神神経学分野<sup>2)</sup>、東北大学大学院医学系研究科細胞・病態薬理学分野<sup>3)</sup>、東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター<sup>4)</sup>、東京都老人総合研究所ボジトロン医学部門<sup>5)</sup>)

メタンフェタミン、フェンシクリジン投与による前シナプス側関連蛋白 mRNA と転写因子 Nurr1 mRNA の変化	58
分担研究者 秋山一文 研究協力者 憲武人、下田和孝 (獨協医科大学精神神経医学教室)	
モノアミントランスポーター欠損マウスモデルを用いた覚醒剤の分子作用機序の検討	69
分担研究者 曾良一郎 研究協力者 沈昊偉 <sup>2</sup> 、萩野洋子 <sup>2</sup> 、小林秀昭 <sup>2</sup> 、井手聡一郎 <sup>2</sup> 、近江香子 <sup>1</sup> 、 山下元康 <sup>1</sup> 、山本敏文 <sup>2,3</sup> 、山本秀子 <sup>2</sup> 、池田和隆 <sup>2</sup> 、沼地陽太郎 <sup>1</sup> (1 東北大学大学院医学系研究科精神神経生物学分野、 <sup>2</sup> 東京都医学研究機構・ 精神研・分子精神医学、 <sup>3</sup> 横浜市立大大学院総合理学研究科)	
覚せい剤精神依存形成に関わる遺伝子発現の研究	80
分担研究者 船田正彦 研究協力者 佐藤美緒、尾崎茂、和田清 (国立精神・神経センター 精神保健研究所 薬物依存研究部)	
メタンフェタミンによるドバミン神経毒性に関与する PAG608 の作用機構の解析と非ステロイド性消炎鎮痛薬投与の効果に関する検討	88
分担研究者 浅沼幹人 研究協力者 宮崎育子、東 洋一郎、辻 武史、小川紀雄 (岡山大学大学院医歯学総合研究科脳神経制御学講座神経情報学)	
メタンフェタミン反復投与によるセロトニン神経系に対する神経毒性の電気生理学的検討	97
分担研究者 石原熊寿 研究協力者 木村丈司 <sup>1</sup> 、笹 征史 <sup>2</sup> (広島大学大学院医歯薬学総合研究科病態薬物治療学講座 <sup>1</sup> 、渚病院 <sup>2</sup> )	
低濃度ドバミン連続曝露に伴う大脳神経細胞における高電位開口性カルシウムチャネルの機能変化	104
分担研究者 大熊誠太郎 研究協力者 桂 昌司 (川崎医科大学薬理学)	

メタンフェタミンの精神神経毒性における TNF- $\alpha$ の役割

112

分担研究者 鍋島俊隆

研究協力者 新田淳美<sup>1</sup>、山田清文<sup>1</sup>、中島 晶<sup>1</sup>、永井 拓<sup>1</sup>、山田裕一郎<sup>1</sup>、

横井 聡<sup>1</sup>、曾 南<sup>1</sup>、内山武久<sup>1</sup>、宮本嘉明<sup>1</sup>、野田幸裕<sup>1</sup>、斎藤邦明<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>名古屋大院・医・医療薬学・病院薬剤部、<sup>2</sup>岐阜大・医・臨床検査医学)

覚せい剤による神経毒性と精神病の発現下における覚せい剤体内動態の変化に関する基礎的検討

120

分担研究者 長谷川高明

研究協力者 高木健三、柴田英治、高木健次、北市清幸

(名古屋大学医学部保健学科検査技術科学専攻)

3. 分担研究者氏名一覧

129

平成14年度 総括研究報告

主任研究者 佐藤光源

平成14年度厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）  
「規制薬物の依存及び神経毒性の発現にかかわる仕組みの分子生物学的解明に  
関する研究」

主任研究者 佐藤光源

総括研究報告

覚せい剤や類似の中樞刺激薬が世界中で乱用され、その依存と薬物精神病による健康被害や家族崩壊、犯罪などが国際的な社会問題となって久しい。日本では歴史的に覚せい剤（メタンフェタミン、ここでは覚せい剤とよぶ）の乱用、依存と薬物精神病が規制薬乱用の中心であったし、現在も同様である。その間の多くの臨床研究は世界に先駆けて覚せい剤精神病の疾患概念を確立し、その長期乱用が不可逆性の脳障害を生じ、それが急性精神病エピソードの出現、再発、慢性精神病の基盤になることを明らかにした。そのような慢性の精神毒性が、乱用者が覚せい剤をやめようとする意欲や判断を損なうだけでなく、社会生活機能を低下させ、それが家族崩壊や深刻な社会病理現象を生む要因となっている。本研究班はこの歴史的な重要課題に取り組んできた長期研究を引き継いだものである。

今年度の研究成果のうち、まず覚せい剤精神病の研究についてとりあげたい。覚せい剤精神病の臨床経過は、覚せい剤を断薬したあとの精神病エピソードの経過によって①一過性経過型、②遷延経過型、③持続型に分かれ、回復後も再発しやすさを残すのが特徴である（佐藤光源、柏原健一：覚醒剤精神病：臨床と基礎、金剛出版、1986）。この経過はその基盤にある持続性脳障害の程度を反映すると考えられており、それを客観的に評価する臨床診断法やその発生メカニズムの解明が本研究班の重点課題とされた。本年度の研究で得られた新知見はつぎのようである。まず、小島は探索眼球運動（とくに反応的探索スコア）が覚せい剤精神病の持続型（なかでも社会的機能の障害が高度の群）で低値を示すことを明らかにし、覚せい剤によって統合失調症と同様の脳障害が形成されることを報告した。また、氏家は覚せい剤精神障害患者の遺伝子解析により、遷延・持続性の経過をたどる予後不良群には-141X Ins/Del 多型の Del アレルが強い危険因子となることを明らかにするとともに、ドーパミン D2 受容体の Taq1A 多型の A1/A1 遺伝子型が予後良好群に多いことを見いだした。これは、覚せい剤による二次性脳障害を評価する遺伝子診断法となる可能性がある。内村は、覚せい剤精神病と診断された入院患者を対象にドーパミン D2 受容体遺伝子の Taq1A 多型とドーパミントランスポーター遺伝子 hDAT1 の 3'UTR の VNTR 多型の genotyping を行い、脳 MRI 所見との相関解析をした。その結果、両側被殻間の視床や大脳基底核を含めた領域の携帯は覚せい剤乱用の影響を受けにくいことが、被殻の外側の島・側頭葉は Taq1A 多型の A2A2 型の患者では狭小になっていることを報告した。さらに西川は、昨年度までに逆耐性現象の関連遺伝子 mrt1 のスプライシングバリエントにおいて成熟期に mrt1b が覚せい剤やコカインに発現誘導され、mrt1a はしないことを明らかにしたが、今年度は mrt1b が関与する分子カスケードを明らかにするため、ヒト Mrt1b 蛋白のカウンターパート MRT1b と相互作用する蛋白を大脳からイーストハイブリッド法で探索し、6つの候補蛋白を検出することに成功した。これは、覚せい剤の反復で精神病エピソードをき

たす脳の神経回路網の形成メカニズムとその予防・治療法を解明する上で必要なステップであり、今後の研究成果が注目される。伊豫は glutathione-s-transferase 遺伝子多型が覚せい剤の乱用に関与することを明らかにした。彼らは同時に NAC が覚せい剤による神経毒性や逆耐性現象の形成を防止することを報告している。谷内と佐藤は C11-ドキセピン-PET を用いて覚せい剤精神病における脳ヒスタミン神経系の関与とその統合失調症との関連を検討し、基礎研究では隔離ストレスにより覚せい剤反復投与時の逆耐性現象が促進され、ヒスタミン H1 受容体遮断薬は覚せい剤による驚愕効果を促進することを報告した。秋山は覚せい剤の急性効果として前シナプス側の蛋白 mRNA と転写因子 Nurrl の mRNA を検討した。その結果、覚せい剤の急性投与で synaptotagmin IV mRNA の発現が線条体と側坐核で増加し、Nurr1 mRNA は大脳の広範な部位や海馬、黒質、腹側被蓋野などで増加し、いずれもドパミン D1 受容体遮断薬で阻止されたと報告した。フェンシクリジン急性投与により Nurrl mRNA が大脳皮質の広範な部位で増加することも見いだしている。覚せい剤がドパミン D1 受容体を介してこれらの転写因子に影響し、それが神経可塑性の変化に関与することが示唆された。

つぎに、覚せい剤の依存や神経毒性、精神毒性を明らかにする動物実験をとりあげる。逆耐性現象は精神病エピソードの出現経過に焦点をあてたもので過敏反応性と行動内容の質的变化によって構成されるが、行動感作は過敏反応性だけを取りあげたもので、依存形成に関係する可能性がある。そのため、動物実験では行動感作と精神・神経毒性が主題となった。曾良は行動感作の形成にドーパミントランスポーターだけでなくセロトニントランスポーターが必要なことを遺伝子改変マウスで明示した。船田は覚醒逆耐性モデル動物の脳内遺伝子発現の変動をマイクロアレイ法で解析し、急性薬理作用消失後も変動が続く4つの遺伝子を見いだした。そのうち、glucocorticoid-induced leucine zipper (GILZ) の機能を解析し、覚せい剤によるコルチコステロン分泌が脳内 GILZ を誘導して逆耐性現象の形成にかかわることを報告している。浅沼は覚せい剤による神経毒性に P53-activated gene 608 (PAG608) が関与することを昨年までに見いだしているが、今年度はこの PAG608 が酸化ストレスによるドパミン神経細胞死において逆に P53 と Bax を誘導するというアポトーシス発現機構を明らかにした。また、非ステロイド性消炎鎮痛薬がドパミン神経終末の脱落編成とミクログリアの増殖を阻止できることを示した。石原は覚せい剤反復投与後にみられるニューロン活動調整機能を電気生理学的に検討し、覚せい剤反復投与により断薬後もセロトニンによるニューロン活動の抑制が増強されること、この増強過程には 5HT1A サブタイプの機能亢進の関与の可能性は低いことを報告した。大熊は低濃度ドパミン連続暴露に伴う大脳皮質神経細胞の L 型高電位開口性カルシウムチャネルの機能変化が起きることを明らかにし、ドパミン D1 連続刺激で L 型 HVCC の Ca<sup>2+</sup> についての親和性が増加し、その機能亢進を生じることを示した。鍋島は覚せい剤連続投与で TNF- $\alpha$  が誘導され、それが覚せい剤の精神・神経毒性や弁別刺激効果を抑制して保護作用をもつことを報告した。長谷川は覚せい剤反復投与によりその組織移行が低下して血漿中濃度が高まうことを示し、精神・神経毒性の発現時には覚せい剤の生体内挙動が変化することを示唆した。

以上、わが国が世界に先駆けて解明してきた覚せい剤精神病の原因について新たな成績を得ることができた。その原因には長期乱用による二次性脳障害があり、覚せい剤が神経可塑性にかかわる異常遺伝子を発現させて脳に広範な神経回路網を形成すること、それが長期持続性の変化であるために再発、フラッシュバックや遷延性病像への変化を生じることが浮き彫りにされた。その臨床診断法として探索眼球運動や遺伝子診断の可能性がクローズアップされ、その予防治療の可能性も示唆されている。最終年度の研究のさらなる進展が期待されるが、こうした深刻な脳障害の実体を広く啓発し、乱用防止に役立てる必要がある。

---

### ( I ) 薬物精神病の発症と再発の原因

1. 探索眼球運動を用いた覚醒剤精神病の統合失調症脆弱性素因に関する研究  
(日本大学医学部精神神経科学教室 小島 卓也)
2. 覚せい剤精神病に関わる臨床遺伝学的研究  
— ドパミン D2、D3、D4 受容体遺伝子多型による相関研究  
(岡山大学大学院医歯学総合研究科精神神経病態学分野 氏家 寛)
3. 覚せい剤精神病患者の画像所見と遺伝的多型性の研究  
(久留米大学医学部 精神神経科 内村直尚)
4. 逆耐性モデルを用いた覚せい剤精神病の分子病態に関する研究  
— Mrt1 結合蛋白の検索 —  
(東京医科歯科大学大学院精神行動医科学分野 西川 徹)
5. 覚醒剤精神病におけるグルタチオンの役割：治療薬としての抗酸化物質 NAC およびグルタチオン関連酵素の遺伝子多型  
(千葉大学大学院医学研究院精神医学 伊豫雅臣)
6. 覚醒剤精神病におけるヒスタミン神経の役割：画像医学的研究と小動物モデルの薬理学的研究  
(東北大学大学院医学系研究科細胞・病態薬理学分野 谷内一彦)
7. PET を用いた薬物精神病および統合失調症における中枢ヒスタミン神経系の役割に関する研究  
(東北福祉大学大学院精神医学 佐藤光源)
8. メタンフェタミン、フェンシクリジン投与による前シナプス側関連蛋白 mRNA と転

写因子 Nurr1 mRNA の変化

(獨協医科大学精神神経医学教室 秋山一文)

## (Ⅱ) メタンフェタミンの精神毒性に関する神経精神薬理学的研究

1. モノアミントランスポーター欠損マウスモデルを用いた覚醒剤の分子作用機序の検討

(東北大学大学院医学系研究科精神神経生物学分野 曾良一郎)

2. 覚せい剤精神依存形成に関わる遺伝子発現の研究

(国立精神・神経センター 精神保健研究所 薬物依存研究部 船田正彦)

3. メタンフェタミンによるドパミン神経毒性に関与する PAG608 の作用機構の解析と非ステロイド性消炎鎮痛薬投与の効果に関する検討

(岡山大学大学院医歯学総合研究科脳神経制御学講座神経情報学 浅沼幹人)

4. メタンフェタミン反復投与によるセロトニン神経系に対する神経毒性の電気生理学的検討

(広島大学大学院医歯薬学総合研究科病態薬物治療学講座 石原熊寿)

5. 低濃度ドパミン連続曝露に伴う大脳神経細胞における高電位開口性カルシウムチャネルの機能変化

(川崎医科大学薬理学 大熊誠太郎)

6. メタンフェタミンの精神神経毒性における TNF- $\alpha$  の役割

(名古屋大院・医・医療薬学・病院薬剤部 鍋島俊隆)

7. 覚せい剤による神経毒性と精神病の発現下における覚せい剤体内動態の変化に関する基礎的検討

(名古屋大学医学部保健学科検査技術科学専攻 長谷川高明)

---

## (Ⅰ) 薬物精神病の発症と再発の原因

1. 探索眼球運動を用いた覚醒剤精神病の統合失調症脆弱性素因に関する研究 (日本大学医学部精神神経科学教室 小島 卓也)

覚醒剤精神病を精神病状態の持続期間により、早期消退型、遷延型、持続型にわけ、統合失調症の素因を反映する探索眼球運動 (反応的探索スコア) を検討した。持続型のうち、社会的機能の障害が重度な群で反応的探索スコアが低値を示し、覚醒剤誘発性の統合失調症と考えられた。

2. 覚せい剤精神病に関わる臨床遺伝学的研究—ドパミン D2、D3、D4 受容体遺伝子多型による相関研究（岡山大学大学院医歯学総合研究科精神神経病態学分野 氏家 寛）

平成14年度ではドパミン D2,3,4 受容体を解析し、その結果、ドパミン D2 受容体の Taq1A 多型の A1/A1 遺伝子型が予後の良い因子、-141C Ins/Del 多型の Del アレルが精神病発現潜時短縮の極めて強い危険因子であることを見出した。

3. 覚せい剤精神病患者の画像所見と遺伝的多型性の研究（久留米大学医学部 精神神経科 内村直尚）

覚せい剤精神病と診断され精神科病院に入院中の患者を対象に、ドパミン D2 レセプター遺伝子の TaqI A 多型とドパミントランスポーター遺伝子 hDAT1 の 3'UTR の VNTR 多型の genotyping を行い、脳 MRI 所見との相関解析を行った。その結果、両側被殻間の視床や大脳基底核を含めた領域の形態は覚せい剤乱用や加齢による影響を受けにくく、一方、被殻より外側、つまり島～側頭葉は TaqI A 多型の A2A2 型である患者において狭小化している傾向があることが示唆された。

4. 逆耐性モデルを用いた覚せい剤精神病の分子病態に関する研究—Mrt1 結合蛋白の検索—（東京医科歯科大学大学院精神行動医科学分野 西川 徹）

逆耐性現象関連遺伝子 mrt1 のスプライシングバリエーションにおいては、成熟期に mrt1b が覚せい剤やコカインに発現誘導され、mrt1a はしないことがわかった。そこで、mrt1b が関与する分子カスケードを明らかにするため、ヒト Mrt1b 蛋白のカウンターパート MRT1b と相互作用する蛋白を大脳からイーストハイブリッド法で探索し、6つの候補蛋白を検出した。

5. 覚醒剤精神病におけるグルタチオンの役割：治療薬としての抗酸化物質 NAC およびグルタチオン関連酵素の遺伝子多型（千葉大学大学院医学研究院精神医学 伊豫雅臣）

覚醒剤による神経毒性および逆耐性形成のいずれの発現防止にも NAC が有効であることを動物実験により、また glutathione-s-transferase 遺伝子多型の覚醒剤乱用への関与を遺伝子解析により見出した。

6. 覚醒剤精神病におけるヒスタミン神経の役割：画像医学的研究と小動物モデルの薬理学的研究（東北大学大学院医学系研究科細胞・病態薬理学分野 谷内一彦）

主に C57Black マウスやラットを用いて隔離ストレスと抗ヒスタミン薬の MAP 逆耐性への影響を行動薬理的にまた神経化学的に研究した。現在遺伝子改変マウスを用いた研究を継続的に進めている。

7. PET を用いた薬物精神病および統合失調症における中枢ヒスタミン神経系の役割に関する研究（東北福祉大学大学院精神医学 佐藤光源）

C11-ドキセピン-PET を用いて統合失調症や覚醒剤精神病において 6.の谷内の研究に関連して谷内と共にヒスタミン神経系の関与を調べている。

#### 8. メタンフェタミン、フェンシクリジン投与による前シナプス側関連蛋白 mRNA と転写因子 Nurr1 mRNA の変化 (獨協医科大学精神神経医学教室 秋山一文)

前シナプス側の蛋白の mRNA、及び転写因子 Nurr1 の mRNA のメタンフェタミン急性投与による発現に及ぼす SCH23390、MK801 の前処置の効果を検討した。フェンシクリジン 10 mg/kg 急性投与により Nurr1 の mRNA は大脳皮質の広汎な部位で増加した。

### (II) メタンフェタミンの精神毒性に関する神経精神薬理学的研究

#### 1. 遺伝子改変マウスモデルを用いた覚醒剤の作用機序の研究 (東北大学大学院医学系精神・神経生物学分野 曾良一郎)

ドーパミントランスポーター (DAT) 欠損マウスの側坐核では、コカイン投与でドーパミン(DA)が変化しなかった。前頭前野皮質では、DAT とセロトントランスポーター (SERT) ダブル KO マウスでもコカイン投与で DA が上昇したので、残存するノルエピネフrintransポーターが DA 再取り込みを補完したと考えられた。

また、DAT の部分欠損はメタンフェタミン (MAP) 逆耐性の発展 (development) を抑制した。DAT 完全欠損もしくは SERT 完全欠損では、逆耐性が形成されなかった。従って、逆耐性の形成には DAT の正常な発現が必須であること、さらに SERT も重要な役割を果たしていることが示唆された。

#### 2. 覚せい剤精神依存形成に関わる遺伝子発現の研究 (国立精神・神経センター精神保健研究所・薬物依存研究部 船田正彦)

メタンフェタミン (MAP) 逆耐性モデル動物の脳内遺伝子発現の変動をマイクロアレイ法により解析した。MAP 急性投与から休薬期間まで変動が維持される遺伝子 4 個を見出した。そのうち glucocorticoid-induced leucine zipper (GILZ) の機能を解析し、MAP によるコルチコステロン分泌増加が脳内 GILZ を誘導し MAP 逆耐性形成に関与することを明らかにした。

#### 3. メタンフェタミンによるドパミン神経毒性に関与する PAG608 の作用機構の解析と非ステロイド性消炎鎮痛薬投与の効果に関する検討 (岡山大学大学院医歯学総合研究科脳神経制御学講座神経情報学・浅沼幹人)

メタンフェタミンによる神経細胞障害に関与する p53-activated gene 608 (PAG608) は酸化ストレスによるドパミン神経細胞死においては、ミトコンドリア障害よりも上流の過程で、逆に p53 ならびに Bax の発現を誘導しているというアポトーシス発現機構を解明した。また、非ステロイド性消炎鎮痛薬投与によりメタンフェタミンによるドパミン神経終末の脱落変性ならびにミクログリアの増殖を阻止できることを見いだした。

4. メタンフェタミン反復投与によるセロトニン神経系に対する神経毒性の電気生理学的検討（広島大学大学院医歯薬学総合研究科病態薬物治療学講座 石原熊寿）

メタンフェタミン（MAP）反復投与後に見られるニューロン活動調節機能の変化におけるセロトニン神経系の関与を電気生理学的に検討した。

（1）MAP反復投与 24 時間後においてはセロトニンの海馬ニューロン活動抑制作用にはMAP投与による影響は見られなかったが、2日後にはMAP投与群でセロトニンによるニューロン活動抑制作用が増強されていた。この増強機構へのセロトニンレセプター5-HT<sub>1A</sub> サブタイプ機能亢進の関与の可能性は低いことが示唆された。

5. 低濃度ドパミン連続曝露に伴う大脳皮質神経細胞におけるL型高電位開口性カルシウムチャンネルの機能変化（川崎医科大学薬理学教室 大熊誠太郎）

低濃度ドパミン連続曝露によるL型高電位開口性カルシウムチャンネル（HVCC）機能変化を初代培養マウス大脳皮質神経細胞を用いて検討した。（1）ドパミン（0.1 mM）の連続刺激は[<sup>45</sup>Ca<sup>2+</sup>]流入を増加させ、この流入増加は D1 受容体（D1R）拮抗薬であるSCH23390 により抑制された。（2）D1R 作動薬であるSKF38393（1 mM）の連続曝露はを介する[<sup>45</sup>Ca<sup>2+</sup>]流入を増加させ、[<sup>3</sup>H]diltiazem 結合の K<sub>d</sub> 値を低下させた。（3）これらの成績から、D1 R 連続刺激にはL型 HVCC の Ca<sup>2+</sup>に対する親和性を増加させてL型 HVCC 機能を亢進させることが明らかとなった。

6. メタンフェタミンの精神毒性に関する神経精神薬理学的研究：メタンフェタミンの精神神経毒性における TNF- $\alpha$  の保護作用（名古屋大学大学院医学系研究科医療薬学・附属病院薬剤部 鍋島俊隆）

メタンフェタミン 連続投与による逆耐性、精神依存および神経毒性における TNF- $\alpha$  の保護作用を検討した。（1）メタンフェタミンの連続投与により脳各部位で TNF- $\alpha$  が誘導されること、（2）TNF- $\alpha$  はメタンフェタミンの精神神経毒性や弁別刺激効果に対して抑制的に作用し、（3）その作用点の一つとして、側坐核における c-Fos の発現が関与している可能性が考えられた。

7. 覚醒剤による神経毒性発現下における覚醒剤体内動態の変化に関する基礎的検討（名古屋大学大学院医学系研究科 長谷川高明）

メタンフェタミン（METH）神経毒性形成時および形成後の METH 生体内挙動を検討した。（1）METH 神経毒性形成のために METH を短期間に連続投与した時の METH 血漿中濃度は METH 組織移行の低下を伴って有意に上昇すること、（2）METH 神経毒性形成後も METH 組織移行の低下を伴う METH 血漿中濃度の有意な上昇が起きること、が明らかになった。以上より METH 神経毒性発現時においても METH 生体内挙動に変化が起きていることが明らかになった。



# 平成14年度 分担研究報告

## 厚生科学研究費補助金（医薬安全総合事業）

### 分担研究報告書

分担研究課題：探索眼球運動を用いた覚醒剤精神病の統合失調症脆弱性素因に関する研究

主任研究者：小島卓也<sup>1)</sup>

研究協力者：三上 智子<sup>1),2),3)</sup>、成瀬 暢也<sup>2)</sup>、守屋 裕文<sup>2)</sup>、福良 洋一<sup>1)</sup>、  
大久保 博美<sup>1)</sup>、大久保 起延<sup>1)</sup>、松浦 雅人<sup>1)</sup>、西川 徹<sup>3)</sup>

日本大学医学部精神神経科学教室<sup>1)</sup>、埼玉県立精神医療センター<sup>2)</sup>、東京医科歯科大学<sup>3)</sup>

#### 研究要旨

覚醒剤精神病の中には、休薬後も症状が持続する患者がおり、こうした患者の中に統合失調症の発症脆弱性素因をもつものがあるかどうか探索眼球運動を用いて検討した。対象は覚醒剤精神病患者で、経過によって早期消退型、遷延型、持続型に分け、さらに持続型を退院時の社会適応レベルによって GAF51 以上の軽中等度障害群と 50 以下の重度障害群に分類した。覚醒剤精神病患者全体の反応的探索スコアは、統合失調症患者より有意に高く、健常対照者より有意に低かった。覚醒剤精神病患者を 4 つの群に分けて比較したところ、覚醒剤精神病各群の中でも持続型の重度障害群の反応的探索スコアが最も低く、早期消退型、遷延型、健常対照者に比べて有意に低かった。これに対し早期消退型は統合失調症より有意に高く、健常対照者と有意差を認めなかった。持続型の重度障害群は、反応的探索スコアが統合失調症群と有意差がなく早期消退型、遷延型および健常対照群と比較して有意に低く、統合失調症の発症脆弱性素因をもつ可能性が示唆された。このことから覚醒剤精神病患者には覚醒剤に基づいた精神病と覚醒剤によって誘発された統合失調症が含まれると考えられた。

#### A. 研究目的

覚醒剤精神病は横断面的には統合失調症と類似した幻覚妄想状態を特徴とする疾患である。易再燃性をもつが陰性症状が少ない点が統合失調症と異なり、統合失調症とは別の病因を示唆している。統合失調症と発病率が異なることもこの考え方を支持している。Connell<sup>1)</sup>はアンフェタミン精神病をアンフェタミンの薬理的直接作用によるものとし、薬物が体外に出た後に遷延す

ることはないとした。しかし覚醒剤が流行し、単剤使用の覚醒剤精神病の症例が豊富な日本では、薬物治療などを行っても幻覚妄想が長期にわたって持続する遷延例が多く報告されている<sup>6),10)</sup>。

一方、これまでの我々の探索眼球運動に関する一連の研究により、統合失調症患者では、記銘課題時の注視点の運動数が少なく、その移動距離も短いこと、また比較・照合課題時の反応的な注視点の動き（反応

的探索スコア；RSS) が少ないこと、などの特徴が明らかになった。とくに、RSS の低値については慢性、急性、寛解統合失調症患者のいずれにおいても共通して認められ<sup>4)</sup>、また統合失調症患者の親や同胞、親族に統合失調症がいる気分障害患者でも同じく RSS が低値であること、第 1 度親族内に統合失調症患者が 3 人以上いる群の統合失調症患者の RSS が、同親族内に統合失調症患者が 1 人いる群の統合失調症患者のそれよりも有意に低値であることなどが明らかとなった<sup>5), 15)</sup>。さらに、統合失調症一卵性双生児一致群 (両者とも統合失調症)、不一致群 (片方のみ統合失調症)、健常者一卵性双生児群の RSS をペア毎に検討したところ、ペア同士は  $r=0.832$  の強い相関が認められ、また不一致群内でも統合失調症患者と非統合失調症者の RSS に差はなかった<sup>8)</sup>。この 3 群を比較すると、統合失調症一致群の RSS が最も低く、不一致群、健常者群の順に有意に高くなった。これらの結果より、探索眼球運動のうち、反応的探索スコア (RSS) は統合失調症の発症脆弱性素因を反映する指標ではないかと考えられている。そこで本研究では、覚醒剤精神病のうち、遷延例を中心に探索眼球運動検査を施行し、統合失調症や健常対照と比較することによって、覚醒剤精神病と統合失調症の関係を精神生理学的に検討した。

## B. 方法<sup>2)</sup>

### 1. 対象 (Table 1, 2 参照)

埼玉県立精神医療センターに入院または通院中の覚醒剤精神病患者 48 名 (男性 34 名、女性 14 名、平均年齢±標準偏差； $33.0 \pm 8.5$  歳)、これを佐藤の分類<sup>19)</sup>により、幻

覚妄想が断薬後 10 日未満に消退した早期消退型、1 ヶ月を越えて持続した持続型、両者の中間で 10 日以上 31 日以内に消退した遷延型の 3 群に分けた。

また、統合失調症患者 30 名 (男性 20 名、女性 10 名、 $34.8 \pm 8.8$  歳、12.8 年) および健常対照者 30 名 (男性 21 名、女性 9 名、 $31.5 \pm 5.3$  歳) を対照とした。健常対照者には、薬物依存を含めた精神疾患の既往がなく、第三度親族までに統合失調症を認めない者を対象とした。および覚醒剤精神病患者、統合失調症患者はともに脳器質性疾患、神経学的疾患の既往または合併がなく、知能障害のある者も除外した。

臨床情報として教育年数、第三度親族までの統合失調症の家族歴、検査時の抗精神病薬投与量および発症時から検査時までの罹病期間を調査した。覚醒剤精神病患者の教育年数は  $10.3 \pm 1.5$  年と低く、覚醒剤精神病患者および統合失調症患者は、健常対照者よりそれぞれ教育年数が有意に低かった。18.8%の覚醒剤精神病患者と、33.3%の統合失調症患者に家族歴を認めた。抗精神病薬投与量は、覚醒剤精神病患者 3 群と統合失調症患者間に有意差はなかったが、持続型は、早期寛解型に比べ有意に多かった ( $p < 0.05$ )。罹病期間は、覚醒剤精神病患者が統合失調症患者に比べ有意に短かった。

## 2. 方法 (Fig. 1 参照)

### a) 検査条件

暗い静かな部屋で、被検者の 150cm 眼前のスクリーン上に、幅 90cm、高さ 75cm の横 S 字型図形のスライドを映写した。この図を被検者が見ているときの注視点の動きをアイマーク・レコーダーで記録した。

## b) 検査順序

- i) 記銘課題：標的図を 15 秒間呈示する
- ii) 比較照合課題：標的図と一部異なった図 2 枚を 15 秒間ずつ呈示し、それぞれ呈示し終わった直後に標的図との異同を尋ねる。答えが出尽くしたところで、「他に違いはありませんか」と質問する。
- iii) 再度、標的図を 15 秒間呈示する。

## c) 測定した指標

### i) 要素的指標

上記 b)-i) で標的図を 15 秒間呈示したときの注視点の動きを分析し、その運動数 (NEF；注視点の数)、総移動距離 (TESL；各注視点間の距離の総和) を測定する。

### ii) 反応的指標

上記 a)-ii) で標的図と一部異なった図 2 枚をそれぞれ 7 つの領域に分け、「他に違いはありませんか」と念押し質問をした直後の 5 秒間の注視点の動きを分析し、その注視点が及んだ領域数を合計して反応的探索スコア (RSS) とした (14 点満点)。

## d) 精神症状

精神症状を評価するために、覚醒剤精神病患者および統合失調症患者の検査時の Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) を採点した。BPRS は①身体的愁訴、②不安、③感情的ひきこもり、④概念解体、⑤罪業感、⑥緊張、⑦衝動的な行動や姿勢、⑧誇大性、⑨抑うつ気分、⑩敵意、⑪疑惑、⑫幻覚、⑬運動減退、⑭非協調性、⑮思考内容の異常、⑯感情鈍麻、⑰興奮、⑱見当識障害の 18 項目からなり、これを 7 段階に分けて評価した。さらにこれらの項目の中から、Tandon らの研究<sup>13)</sup>により陽性症状に親和性の高い 4 項目 (④、⑪、⑫、⑯) と、陰性症状に親和性の高い 3 項目 (③、⑬、

⑯) を抽出し、それらの得点を合計してそれぞれ陽性症状項目点、陰性症状項目点とした。

## e) 社会適応レベル

覚醒剤精神病患者および統合失調症患者の退院時の社会適応レベルを、DSM-IV の機能の全体的評価 Global Assessment of Functioning (GAF) Scale により評価した。GAF の 51-60 点は、「中等度の症状 (例：感情が平板的で、会話がまわりくどい、時に恐慌発作がある)、または社会的、職業的、学校の機能における中等度の障害 (例：友達が少ない、仲間や仕事の同僚との葛藤)」であり、41-50 点は「重大な症状 (例：自殺の考え、強迫的儀式がひどい、しょっちゅう万引きする)、または社会的、職業的、学校の機能において何か重大な障害 (友達がいない、仕事が続かない)」となっている。この GAF により、社会生活に適応できる 51 点以上の軽度障害群と、適応が困難な 50 点以下の重度障害群の 2 群に分類した。

## f) 統計処理

統計には二元配置の分散分析、ならびにその後の多重比較 (Scheffe) を用いた。

## C. 結果

### 1. GAF (Table 2 参照)

GAF scale で評価したところ、覚醒剤精神病患者は統合失調症患者に比べ有意に高かった。早期寛解型及び遷延型が統合失調症患者より有意に高い GAF を示したのに対し、持続型は統合失調症患者と有意差を認めなかった。持続型を GAF が 51 以上の持続型軽度障害群 11 名 (男性 10 名、女性 1 名) と、GAF が 50 名以下の持続型重度障害群 7 名 (男性 6 名、女性 1 名) の 2 群に分

類した。

## 2. BPRS (Table2 参照)

覚醒剤精神病患者の検査時における精神症状の評価について、各群の BPRS の平均値を比較した。全体として覚醒剤精神病患者は統合失調症患者に比べ BPRS 総得点、陽性症状項目点、陰性症状項目点が有意に低かった。早期寛解型群、遷延型、持続型軽度障害群、持続型重度障害群の 4 群を統合失調症患者と比較すると、総得点および陽性症状項目点は、各群共に統合失調症患者より有意に低かった。陰性症状項目点は早期寛解型、遷延型、持続型軽度障害群は統合失調症患者より有意に低かったが、持続型重度障害群は統合失調症患者と有意差を認めなかった。

## 3. 探索眼球運動検査 (Fig. 2, 3 参照)

統合失調症患者は、健常対照者に比べ有意に低い反応的探索スコア (RSS) を示した。覚醒剤精神病患者は健常対照者に比べ有意に低かったが、統合失調症患者と有意差がなかった。NEF および TESL は覚醒剤精神病患者が健常対照より有意に低かったが、覚醒剤精神病患者と統合失調症患者間に有意差は認められなかった。

覚醒剤精神病患者各群を比較すると、遷延型、持続型重度障害群、統合失調症患者は健常対照者より有意に RSS が低かったが、早期寛解型、遷延型、持続型軽度障害群は統合失調症患者より有意に高かった。早期寛解型、遷延型群は持続型重度障害群より有意に高い RSS を示したが、早期寛解型、持続型軽度障害群の RSS は健常対照者と有意差がなく、持続型重度障害群と統合失調症患者間にも有意差はなかった。NEF は遷延型、持続型軽度障害群および持続型重度

障害群、統合失調症患者は健常対照者より有意に低く、早期寛解型と健常対照者間に有意差はなかった。TESL は覚醒剤精神病患者各群と統合失調症患者に有意差はなく、そのすべての群が健常対照者より有意に低かった。

## D. 考察

### 1. GAF および BPRS

覚醒剤精神病患者の持続型重度障害群は社会適応レベルが低く、陰性症状項目点も統合失調症患者と変わらなかった。これは持続型重度障害群が、他の精神病症状が断薬後早期に消失した早期寛解型や遷延型の患者とは異なる可能性を示すものである。幻覚妄想が遷延するというだけでなく、持続型重度障害群は統合失調症の陰性症状に類似した症状を呈すると考えられる。覚醒剤断薬中にみられ残遺症状を、小沼は、残遺神経症型、陽性症状型、残遺抑うつ型、陰性症状型および人格障害型の 5 型に分類し、前 4 者は相互に移行するとしている<sup>6)</sup>。重度障害群は陽性症状型、陰性症状型の両者の特徴を有している。

### 2. 探索眼球運動

欧米では一般に、覚醒剤精神病は薬物の直接作用による急性精神病状態とみなされ、「慢性」覚醒剤精神病は誘発された統合失調症であると考えられている。しかし覚醒剤の臨床および動物研究は、覚醒剤の反復的慢性使用による脳傷害を基礎に精神病が進行することを示唆しており、現在も結論を得ていない<sup>10), 12)</sup>。

本研究では覚醒剤精神病患者の RSS は、統合失調症患者より高く健常対照者群より低かった。これは覚醒剤精神病患者の中に

統合失調症の脆弱性素因を持つ者が含まれている可能性を示すものである。小島らは以前、探索眼球運動を用いて覚醒剤精神病を研究しており、覚醒剤精神病患者は統合失調症と同程度に NEF が低かったが RSS は高く、この点で統合失調症と異なると報告している<sup>3)</sup>。小島の研究における覚醒剤精神病患者は、臨床経過で分類されていない。従って患者の多くが早期寛解型であったために、RSS が高かったという可能性が考えられる。我々の研究では覚醒剤患者を四群に分け、持続型重度障害群の RSS が最も低く、早期寛解型と有意に異なり統合失調症患者とは差がなかった。それに対し早期寛解型の RSS は最も高く健常対照者と差が認められなかった。ここで考えられることとして、探索眼球運動が GAF を反映しているのではないかという疑問が生じる。GAF と RSS の相関を調べると、覚醒剤精神病患者については有意な相関が認められているが (Spearman's rank test  $r=0.530$ ,  $p<0.0001$ )、統合失調症に関しては明らかな相関は認められなかった ( $r=0.378$ ,  $p=0.0417$ )。本来 GAF と RSS は相関しないが、極端に GAF と RSS の低い持続型重度障害群の存在が覚醒剤精神病全体で両者の有意な相関をもたらしたと考える。これらの結果より、RSS の高い覚醒剤精神病の早期寛解型の精神症状には統合失調症の脆弱性素因よりも薬理学的作用が重要な影響を持つと考えられる。一方持続型重度障害群は低い RSS から統合失調症の脆弱性素因を持つ者が多く含まれていることが示唆される。有意差はないが持続型重度障害群に家族歴を持つ者が多い傾向は、このことと関連しているかもしれない。

覚醒剤の反復投与により幻覚妄想状態をきたしやすくなり、長期間断薬してもたった1回の再注射で精神病状態を再燃する例があることが知られている。この逆耐性現象がこれらの所見の一部を説明することができるかもしれない。神経化学的研究でも、感作動物<sup>14)</sup>および統合失調症患者においてアンフェタミンにより線状体のドーパミン放出が増加していることが報告されている<sup>7)</sup>。佐藤はドーパミン放出の増加が、統合失調症と覚醒剤精神病両者の精神病症状の脆弱性に関係する可能性を示唆している<sup>11)</sup>。どちらにしても覚醒剤精神病患者から統合失調症の脆弱性をもつ群を抽出することが重要であろう。統合失調症と覚醒剤精神病のさらなる研究が必要である。

#### E. 結論

覚醒剤精神病患者の持続型重度障害群は、早期消退型および健常対照者と比べ反応的探索スコアが有意に低く、統合失調症の発症脆弱性素因をもつ可能性が示唆された。このことから覚醒剤精神病患者には覚醒剤に基づいた精神病と覚醒剤によって誘発された統合失調症が含まれると考えられた<sup>9)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Connell P. H. : Amphetamine Psychosis. Oxford University Press, London, 1958.
- 2) Kojima T., Matsushima E., Ando K. : Exploratory eye movements and neuropsychological tests in schizophrenic patients. Schizophr. Bull., 18: 85-94, 1992
- 3) Kojima T., Matsushima E., Iwama H. : Visual perception process in