

- Ohara K, Ohmori O, Kojima T, Nanko S, Yoneda H, Kusumi I, Fukuzako H, Saito T, Kaneko S, Niwa S, Sora I, Sasaki T, Arai H, Nakamura M, Kato T, Yamamoto K, Kurachi M, Takei N, Harano M, Akiyoshi J, Hiramatsu K, Okazaki Y. A genome-wide linkage scan for schizophrenia susceptibility genes in 151 Japanese affected sibling pairs-the initial screening of the Japanese Schizophrenia Sib-pair Linkage Group (JSSLG) study 2002 World Congress for Psychiatric Genetic, Brussel [2002.10]
- 29) Hall FS, Li XF, Drgonova J, Goeb M, Sora I, Hen R, Uhl GR. Serotonin receptor 1B knockout complements dopamine transporter knockout effects on basal - and cocaine - stimulated locomotion. Society for Neuroscience, Orlando, USA [2002/11/3]
- 30) Tang A, Hall FS, Sora I, Uhl GR, Gonzales RA. Ethanol - induced extracellular dopamine in the ventral striatum is decreased in - opioid receptor knockout mice. Society for Neuroscience, Orlando, USA [2002/11/3]
- 31) Shen HW, Hagino Y, Kobayashi H, Shinohara-Tanaka K, Ikeda K, Yamamoto H, Yamamoto T, Lesch KP, Murphy DL, Hall FS, Uhl GR, Sora I. Associations between extracellular monoamines and cocaine reward in mice lacking dopamine or/and serotonin transporters. Society for Neuroscience, Orlando, USA [2002/11/5]
- 32) Nishizaki I, Yamamoto H, Ikeda K, Nukada T, Sora I, Furuya S, Hirabayashi Y, Takahashi K, Okuyama S, Yamamoto T. Characterization of [3h] serine uptake into the primary neuron and glia derived from rat telencephalon. Society for Neuroscience, Orlando, USA [2002/11/7]
- 33) Yamamoto H, Kametani F, Namiki Y, Yamamoto T, Karasawa J, Shen HW, Ikeda K, Hagino Y, Kobayashi H, Sora I, Nukada T. Identification of grp78 as a type - 1 sigma receptor (sigmar1) - associated protein. Society for Neuroscience, Orland, USA [2002/11/7]
- 34) Ikeda K, Sora I, Takamatsu Y, Uhl GR, Niki H. Increased intracranial self - stimulation (ICSS) in mu - opioid receptor knockout mice. Society for Neuroscience, Orlando, USA [2002/11/7]
- 35) Ujike H, Nakata K, Takaki M, Harano M, Komiyama T, Mitsushio H, Sekine H, Inada T, Maeda T, Iwashita S, Yamada M, Sora I, Iyo M, Ozaki N, JGIDA. Association study between methamphetamine and psychosis and the dopamine transporter gene. International Clinical Psychopharmacology 17: 45-46 (2002)
- 36) Kikuchi K, Inada T, Iijima Y, Maeda T, Ujike H, Harano H, Komiyama T, Yamada M, Ozaki N, Sekine Y, Iyo M, Iwashita Y, Sora I, Yagi G, Kashima H. Association Between Dopamin D1 receptor family (DRD1, DRD5) gene polymorphisms and methamphetamine. International J Neuropsychopharmacol 5: 112 (2002)
- 37) Tsujita T, Arinami T, Yoshikawa T, Fukumaki Y, Tashiro N, Inada T, Someya T, Mineta M, Ujike H, Ozaki N, Ohara K, Ohmori O, Kojima T, Nanko S, Yoneda H, Kusumi I, Fukuzako H, Saito T, Kaneko S, Niwa S, Sora I.

- Sasaki T, Arai H, Nakamura M, Kato T, Yamamoto K, Kurachi M, Takei N, Harano M, Akiyoshi J, Hiramatsu K, Okazaki Y. A genome-wide linkage scan for schizophrenia susceptibility genes in 151 Japanese affected sibling pairs—the initial screening of the Japanese Schizophrenia Sib-pair Linkage Group (JSSLG) study. *A J Med Genet* 114: 841-842 (2002)
- 38) Yamamoto T, Yuyama K, Ikeda K, Sora I, Yamamoto H. Rat mesencephalon dopaminergic neuron is sensitive to nitric oxide (NO)-induced cytotoxicity. The 9th International Catecholamine Symposium, Kyoto [2001/4/3]
- 39) Ujike H, Nakata K, Takaki M, Harano M, Komiyama T, Mitsushio H, Sekine Y, Inada T, Maeda T, Iwashita S, Yamada M, Sora I, Iyo M, Ozaki N, JGIDA (Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse). Association study between methamphetamine psychosis and the dopamine transporter gene polymorphisms. Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologium (CINP) Regional Meeting, Hiroshima, Japan [2001/10/2]
- 40) Mizoguchi H, Wu HE, Narita M, Hall FS, Sora I, Uhl GR, Nagase H, Tseng LF. Benzomorphans block opioid & ϵ -receptor-mediated G-protein activation by β -endorphin in μ -opioid receptor knockout mice. Society for Neuroscience, San Diego, USA [2001/11/11]
- 41) Meilandt WJ, Barea-Rodriguez EJ, Jaffe DB, Sora I, Hall FS, Uhl GR, Martinez JL Jr. Effects of μ -opioid receptor deletions on hippocampal dependent memory and synaptic plasticity. Society for Neuroscience, San Diego, USA [2001/11/12]
- 42) Uhl GR, Li XF, Axelrad S, Sora I, Roff S, Hoggatt H, Hen R, Lesch KP, Murphy DL, Hall FS. Effects of cocaine in combined dopamine transporter (DAT)/serotonin transporter (SERT) and DAT/serotonin 1B receptor (5-HT1B) knockout (KO) mice. Society for Neuroscience, San Diego, USA [2001/11/12]
- 43) Hall FS, Li XF, Sora I, Roff S, Hoggatt H, Xu F, Caron M, Lesch KP, Murphy DL, Rocha BA, Uhl GR. Enhanced cocaine conditioned place preference (CPP) in combined norepinephrine transporter (NET)/serotonin transporter (SERT) knockout (KO) mice. Society for Neuroscience, San Diego, USA [2001/11/12]
- 44) Sora I, Hall FS, Andrews AM, Itokawa M, Li XF, Wei HB, Yamamoto H, Yamamoto T, Ikeda K, Wichems C, Lesch KP, Murphy DL, Uhl GR. Molecular Mechanisms of Cocaine Reward: Combined Dopamine and Serotonin Transporter Knockouts Eliminate Cocaine Place Preference. Society for Neuroscience, San Diego, USA [2001/11/13]
- 45) Yuyama K, Yamamoto H, Kato T, Sora I, Yamamoto T. A nitric oxide donor NOR3 induced cell death in PC12 cell through the formation of reactive oxygen species (ROS) not by caspase-dependent pathway. Society for Neuroscience, San Diego, USA [2001/11/14]
- 46) Eisch AJ, Harrist A, Hall FS, Sora I, Uhl GR, Nestler EJ. Involvement of the μ opioid receptor (MOR) in adult hippocampal neurogenesis. Society for

- Neuroscience, San Diego, USA [2001/11/15]
- 47) Karasawa J, Yamamoto H, Nukada T, Takahashi S, Horikomi K, Sora I, Yamamoto T. Vesicular monoamine transporter (VMAT2): one of the target molecules of antipsychotic agents. Society for Neuroscience, San Diego, USA [2001/11/11]
- 48) Ishiguro H, Sora I, Liu Q, Uhl GR. Genes and drug abuse. In Symposium: Genetic approaches to studying monoamine function. 7th World Congress of Biological Psychiatry (WCBP), Berlin, Germany [2001/7/3]
- 49) Sora I, Hall FS, Lesch KP, Murphy DL, Uhl GR. Psychostimulants and monoamine function. In Symposium: Genetic approaches to studying monoamine function. 7th World Congress of Biological Psychiatry (WCBP), Berlin, Germany [2001/7/3]
- 50) Murphy D, Sora I, Li Q, Wichem C, Andrews A, Lesch KP. Serotonin transporter knock-out mice show a spontaneous behavioral phenotype of increased stress and "anxiety". In Symposium: 5-HT transporter in the pathogenesis and therapy of affective disorders: From bench to bedside and back. 7th World Congress of Biological Psychiatry (WCBP), Berlin, Germany [2001/7/6]
- 51) 曾良一郎. モノアミンと情動・報酬行動: モノアミントランスポーターノックアウトマウスの行動解析. 国立遺伝学研究所 - 動物行動の遺伝学「モノアミンと行動制御」 - 研究会, 東京 [2004/1/13]
- 52) 糸川昌成, 新井誠, 氏家寛, 曾良一郎, 吉川武男, 池田和彦. DNAマイクロアレイを出発点とした統合失調症の病態に関与する遺伝子の研究. シンポジウム; ポストゲノム時代の精神疾患の遺伝子研究, 第99回日本精神神経学会総会, 東京, [2003/5/28-30]
- 53) 曾良一郎. 精神神経疾患の仮説と最新モデル研究モノアミン神経伝達変異マウスモデル. 新潟神経学夏期セミナー, 新潟 [2003/7/17]
- 54) 曾良一郎. 教育講演: オピオイド受容体の分子生物学. 日本ペインクリニック学会第37回大会, 仙台 [2003/7/25]
- 55) Ikeda K, Sora I, Takamatsu Y, Takahashi Y, Niki H. Roles of opioid and dopamine systems in intracranial self-stimulation. シンポジウム; Aspects of Emotion: From Molecules to Behavior, 第26回日本神経科学大会, 名古屋 [2003/07/25]
- 56) 沈昊偉, 小林秀昭, 萩野洋子, 沼知陽太郎, 山下元康, 近江香予, 井手聡一郎, 山本敏文, 山本秀子, 池田和隆, 曾良一郎. 統合失調症動物モデルにおけるセロトニン神経伝達-プレパルス・インヒビション及びメタンフェタミン逆耐性を用いた検討. 第7回神経伝達物質研究会, 東京 [2003/8/9]
- 57) 曾良一郎, 畑春実, 渡邊秀和, 井手聡一郎. オピオイド受容体遺伝子多型と神経精神疾患. シンポジウム; オピオイドの新しい分子標的とゲノム解析, 第24回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム, 東京 [2003/9/6]
- 58) 井手聡一郎, 小林秀昭, 田中慶子, 沈昊偉, 氏家寛, 関根良統, 尾崎紀夫, 稲田俊也, 原野睦生, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 伊豫雅臣, 糸川昌成, 池田和隆, 曾良一郎. μ オピオイド受容体遺伝子多型と覚醒剤依存との相関. シンポジウム; オピオイド研究の進歩と展望, 第24回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム, 東京 [2003/9/6]
- 59) Sora I, Shen H, Kobayashi H, Hall FS, Uhl GR. Molecular genetics of

- monoamine transporter psychostimulant and extracellular monoamines. Symposium: the molecular basis of drug reward: Gene knockout studies, Sixth Annual Meeting of International Behavioural and Neural Genetics Society (IBANGS), New Orleans, LA, USA [2003/11/6]
- 60) Nakamura K, Sekine Y, Osada N, Suzuki A, Minabe Y, Takei N, Suzuki K, Iwata Y, Kawai M, Iyo M, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Mori N. An association study of MAO-A gene polymorphism in methamphetamine psychosis. 第 25 回日本生物学的精神医学会, 金沢 [2003/04/16]
- 61) 新井誠, 糸川昌成, 新井麻友美, 加藤修平, 尾形容子, 羽賀誠一, 山田和男, 豊田倫子, 氏家寛, 曾良一郎, 池田和彦, 吉川武男. 統合失調症と NCAM 遺伝子多型との関連研究. 第 25 回日本生物学的精神医学会, 金沢 [2003/04/17]
- 62) 糸川昌成, 新井誠, 吉川愛造, 加藤修平, 尾形容子, 羽賀誠一, 氏家寛, 曾良一郎, 池田和彦, 吉川武男. 統合失調症におけるニューロペプチド Y の遺伝子解析. 第 25 回日本生物学的精神医学会, 金沢 [2003/04/17]
- 63) 新井誠, 糸川昌成, 新井麻友美, 加藤修平, 尾形容子, 羽賀誠一, 山田和男, 豊田倫子, 氏家寛, 曾良一郎, 池田和彦, 吉川武男. 気分障害と NCAM 遺伝子多型との関連研究. 第 25 回日本生物学的精神医学会, 金沢 [2003/04/17]
- 64) 沈昊偉, 萩野洋子, 小林秀昭, 沼知陽太郎, 山下元康, 山本敏文, 山本秀子, 池田和隆, 曾良一郎. モノアミントランスポーター欠損マウスにおけるメタンフェタミン逆耐. 第 25 回日本生物学的精神医学会, 金沢 [2003/04/18]
- 65) 小林秀昭, 沼知陽太郎, 任海学, 沈昊偉, 萩野洋子, 山本秀子, 池田和隆, 近江香予, 山下元康, 那波宏之, 曾良一郎. モノアミントランスポーター欠損マウスにおけるプレパルス・インヒビション. 第 25 回日本生物学的精神医学会, 金沢 [2003/04/18]
- 66) 鈴木敦子, 中村和彦, 関根吉統, 長田奈穂子, 竹林淳和, 三辺義雄, 竹井教使, 鈴木勝昭, 岩田泰秀, 河合正好, 伊豫雅臣, 尾崎紀夫, 稲田俊也, 原野陸正, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 曾良一郎, 氏家寛, 森則夫. 薬物依存ゲノム解析研究グループ (JGIDA, Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse). 覚せい剤精神病における MOA-A の関連研究. 第 30 回日本脳科学会, 久留米 [2003/06/6-7]
- 67) 沈昊偉, 小林秀昭, 萩野洋子, 沼知陽太郎, 山下元康, 近江香予, 井手聡一郎, 山本敏文, 山本秀子, 池田和隆, 曾良一郎. 統合失調症動物モデルにおけるセロトニン神経伝達-プレパルス・インヒビション及びメタンフェタミン逆耐性を用いた検討. 第 7 回神経伝達物質研究会, 東京 [2003/8/9]
- 68) 内村直尚, 原野睦生, 安陪等思, 石橋正彦, 飯田信夫, 田中得雄, 前田久雄, 曾良一郎, 伊豫雅臣, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 関根吉統, 稲田俊也, 尾崎紀夫, 氏家寛. 薬物依存ゲノム解析研究グループ (JGIDA Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse). 覚せい剤精神病患者における DRD2 遺伝子 TaqI A 多型と脳 MRI 画像所見の関連研究. 第 15 回アルコール精神医学会, 京都 [2003/09/5-6]
- 69) 氏家寛, 勝強志, 野村晃, 稲田俊也, 原野睦生, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 関根吉統, 曾良一郎, 伊豫雅臣, 尾崎紀夫. ドーパミン関連遺伝子多型は覚せい剤精神病の治療予後の予測因子となる.

- 第 13 回日本臨床精神神経薬理学会, 弘前 [2003/10/1-3]
- 70) 沈昊偉, 萩野洋子, 小林秀昭, 福島攝, 山本秀子, 沼知陽太郎, 池田和隆, 曾良一郎. Fluoxetine によるセロトニントランスポーターに依存しない前頭前野皮質細胞外ドーパミンの変化. 第 33 回日本神経精神薬理学会年会, 奈良 [2003/10/8-10]
- 71) 小林秀昭, 山下元康, 近江香予, 福島攝, 小原可久, 任海学, 沈昊偉, 山本秀子, 池田和隆, 那波宏之, 沼知陽太郎, 曾良一郎. プレバルス・インヒビションにおけるドーパミン・セロトニン神経伝達の相互作用. 第 33 回日本神経精神薬理学会年会, 奈良 [2003/10/8-10]
- 72) 沼知陽太郎, 小原可久, 山下元康, 近江香予, 福島攝, 畑春実, 沈昊偉, 小林秀昭, 山本秀子, 池田和隆, 曾良一郎. メタンフェタミンの神経毒性、体温変化におけるドーパミン・セロトニン神経伝達の関与. 第 33 回日本神経精神薬理学会年会, 奈良 [2003/10/8-10]
- 73) 山田寛明, 曾良一郎, 下山恵美. ミューオピオイド受容体ノックアウトマウスにおけるモルヒネの鎮痛効果. 第 25 回日本疼痛学会, 東京 [2003/12/6]
- 74) 唐沢淳一, 山本秀子, 山本敏文, 高橋真司, 堀込和利, 池田和隆, 曾良一郎. 抗精神病薬 Haloperidol および MS-377 の VMAT2 に対する作用. 第 24 回日本生物学的精神医学会, 大宮 [2002/04/11]
- 75) 沈昊偉, 萩野洋子, 小林秀昭, 田中慶子, 池田和隆, 山本敏文, 山本秀子, 曾良一郎. モノアミントランスポーター欠損マウスにおけるモノアミン神経伝達の変化. 第 24 回日本生物学的精神医学会, 大宮 [2002/04/11]
- 76) 野口孝則, 山田真久, 萩野洋子, 河野真子, 沈昊偉, 曾良一郎, 糸原重美, ウェス・ユージェン, 小川正晴. ムスカリン受容体 M5 欠損マウスにおける脳循環と神経学的行動. 第 25 回日本神経科学大会, 東京 [2002/07/07-09]
- 77) 池田和隆, 曾良一郎, 高松幸雄, Uhl G R, 二木宏明. ミューオピオイド受容体欠損マウスにおける脳内自己刺激反応の解析. 第 25 回日本神経科学大会, 東京 [2002/07/08]
- 78) 山本秀子, 亀谷富由樹, 並木芳子, 山本敏文, 唐沢淳一, 曾良一郎, 額田敏秀. Identification of GRP78 as a type-1 sigma receptor (sigmaR1) ?associated protein. 第 45 回日本神経化学会, 札幌 [2002/07/18]
- 79) 沈昊偉, 萩野洋子, 小林秀昭, Uhl G R, 池田和隆, 山本敏文, 山本秀子, 曾良一郎. モノアミントランスポーター欠損マウスにおける逆耐性形成の変化. 第 32 回日本神経精神薬理学会, 前橋 [2002/10/17~10/18]
- 80) 高松幸雄, 池田和隆, 二木宏明, Uhl G R, 曾良一郎. ミューオピオイド受容体遺伝子欠損マウスにおけるうつ様行動の低下. 第 32 回日本神経精神薬理学会年会, 前橋 [2002/10/17]
- 81) 山本秀子, 唐沢淳一, 山本敏文, 額田敏秀, 亀谷富由樹, 池田和隆, 曾良一郎, 山国徹, 大泉康. ドーパミン神経細胞シナプス小胞におけるシグマ-1 受容体の機能. 第 32 回日本神経精神薬理学会, 前橋 [2002/10/18]
- 82) 糸川昌成, 加藤修平, 尾形容子, 羽賀誠一, 池田和彦, 氏家寛, 曾良一郎, 吉川武男. 統合失調症におけるニューロペプチド Y の遺伝子解析. 第 35 回精神神経系薬物治療研究報告会, 豊中 [2002/12/6]
- 83) 曾良一郎. 招待講演: 遺伝子改変動物を用いた薬物依存の研究. ニコチン・薬物依存研究フォーラム第 4 回学術年会, 東京 [2001/7/14]
- 84) 曾良一郎. モノアミンと報酬系. シンポジウム: 適応と修飾物質, 2001 神経情報

- 科学研究会, 神奈川 [2001/8/31]
- 85) 曾良一郎. モノアミントランスポーターと精神疾患. 第 12 回高次脳機能障害シンポジウム, 富山 [2001/10/26]
- 86) 曾良一郎. 遺伝子変異動物を用いた疾患モデル. シンポジウム: 精神分裂病モデル動物と医薬品開発(評価), 第 31 回日本神経精神薬理学会年会, 広島 [2001/10/4]
- 87) 曾良一郎, 井手聡一郎, 船田正彦, 田中慶子, 畑春実, 小林秀昭, Hall F S, Uhl G R, 池田和隆. μ オピオイド受容体遺伝子変異マウスにおけるモルヒネの各種作用の変化. 第 75 回日本薬理学会年会, 熊本 [2002/3/13]
- 88) 曾良一郎. 精神疾患への分子遺伝学的アプローチ—遺伝子改変動物モデルを用いて—. 第 87 回東北医学会総会, 仙台 [2002/05/24]
- 89) 曾良一郎, 沈昊偉, 萩野洋子, 小林秀昭, 池田和隆. 遺伝子改変動物モデルと創薬. シンポジウム: 中枢神経系作動薬～創薬のための新しい薬理学モデルの可能性, 第 106 回日本薬理学会関東部会シンポジウム, 東京 [2002/06/08]
- 90) Uhl GR, Ozaki N, Ujike H, Sora I (Chairperson). Symposium: Molecular Genetics of Drug Addiction Vulnerability, XII World Congress of Psychiatry, Yokohama, Japan [2002/08/25]
- 91) Sora I, Hall FS, Lesch KP, Murphy DL, Uhl GR. Cocaine and monoamine transporters, Symposium: Molecular Genetics of Drug Addiction Vulnerability, XII World Congress of Psychiatry, Yokohama, Japan [2002/08/25]
- 92) Sora I. Monoamine function and psychostimulants, Workshop: Sensitization in methamphetamine psychosis and schizophrenia, XII World Congress of Psychiatry, Yokohama, Japan [2002/08/27]
- 93) 曾良一郎. カテコラミントランスポーターと高次神経機能. シンポジウム: カテコラミントランスポーター, 第 55 回日本自律神経学会総会, 大宮 [2002/10/31]
- 94) 曾良一郎, 沈昊偉, 萩野洋子, 小林秀昭, 沼知陽太郎, 池田和隆. 演題: 精神疾患モデルとしての遺伝子変異マウス. ワークショップ「遺伝子変異動物を用いた行動制御遺伝子の解析: 遺伝子変異と行動異常」, 第 25 回日本分子生物学会年会, 横浜 [2002/12/12]
- 95) 池田和隆, 高松幸雄, 畑春実, 高橋雄大, 井手聡一郎, 二木宏明, 曾良一郎. 演題: 遺伝子変異マウスから知る鎮痛および快情動の分子メカニズム, ワークショップ「遺伝子変異動物を用いた行動制御遺伝子の解析: 遺伝子変異と行動異常」, 第 25 回日本分子生物学会年会, 横浜 [2002/12/12]
- 96) 任海学, 二村隆史, Saliva A, 小幡邦彦, 八木健, 饗場篤, 曾良一郎, 鍋島俊隆, 那波宏之. 音刺激驚愕反応によるミュータントマウスの精神分裂病モデルとしての評価. 第 23 回日本生物学的精神医学会, 長崎 [2001/04/13]
- 97) 山本敏文, 湯山耕平, 加藤武, 池田和隆, 曾良一郎, 山本秀子. 低濃度 NO による細胞種特異的毒性の発現とその保護因子. 第 1 回日本 NO 学会学術集会, 福岡 [2001/05/26]
- 98) 唐沢淳一, 山本秀子, 山本敏文, 高橋真司, 堀込和利, 池田和隆, 曾良一郎. VMAT2 に対する抗精神病薬の作用. 第 24 回日本神経科学・第 44 回日本神経化学 合同大会, 京都 [2001/09/26-28]
- 99) 池田和隆, Moss S, Fowler S, 曾良一郎, 二木宏明. マウスにおける 2 つの脳内自己刺激解析方法の比較: ヘッドディッピング法と滞在学習法. 第 24 回日本神経科学・第 44 回日本神経化学合同大会, 京

- 都 [2001/09/26-28]
- 100) 湯山耕平, 山本秀子, 加藤武, 曾良一郎, 山本敏文. 一酸化窒素(NO)によるPC12細胞死におけるミトコンドリア電子伝達酵素の活性低下とMAPキナーゼの関与. 第24回日本神経科学・第44回日本神経化学 合同大会, 京都 [2001/09/26-28]
- 101) 曾良一郎, 萩野洋子, 沈昊偉, 田中(篠原)慶子, Hall FS, Lesch KP, Murphy DL, Uhl GR, 池田和隆, 山本敏文, 山本秀子. コカイン報酬の分子機構. 第31回

- 日本神経精神薬理学会年会, 広島 [2001/10/05]
- 102) Kikuchi K, Inada T, Iijima Y, Maeda T, Ujike H, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Ozaki N, Sekine Y, Iyo M, Iwashita S, Sora I, Yagi G, Kashima H. Association between dopamine d1 receptor family (drd1, drd5) gene polymorphism and methamphetamine psychoses. 第31回日本神経精神薬理学会年会, 広島 [2001/10/05]

「覚せい剤精神病に関わる臨床遺伝学的研究」3年間のまとめ

分担研究者: 氏家 寛^{1, 10}

共同研究者: 勝 強志¹、野村 晃¹、坂井 歩¹、稲田俊也^{2, 10}、原野睦生^{3, 10}、小宮山徳太郎^{4, 10}、山田光彦^{5, 10}、関根吉統^{6, 10}、岩田仲生^{7, 10}、曾良一郎^{8, 10}、伊豫雅臣^{9, 10}、尾崎紀夫^{2, 10}、黒田重利¹

(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藤田保健衛生大学、⁸東北大学、⁹千葉大学、¹⁰ Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse)

薬物依存や薬物誘発性精神病の形成は、その薬物自体の薬理特性が重要であることは言うまでもないが、この他にも環境因子、心理社会因子、遺伝以外の家族因子、そして遺伝要因も影響していることが指摘されている。近年の家族、双子、養子研究から遺伝要因がかなり大きな影響を与えていることが示されている。例えば、Kendler らの男子双子研究でみると一卵性双生児と二卵性双生児の一致率は単純な使用レベルではほとんど差がないが、重度使用、乱用、依存とその重症度が強くなるに従って、一致率に差が出てくる。つまり、遺伝要因がより明瞭であることを示している。また、これを three-fit model 解析で遺伝率を算出すると、使用レベルでは 0.27 であるが、乱用や依存レベルでは 0.71-0.83 と驚くほど高い遺伝率ははじきだされている。この傾向はカンナビスや催幻覚剤などより興奮剤、オピオイドの方がより際だっていることも示されている。本邦では、興奮剤に属するヒロポン (methamphetamine) の乱用が最も多く、また深刻な社会問題となっている。特に、その強烈な精神依存形成と高率な薬物誘発性精神病の発症が問題となっている。しかし、一方では数回の使用に留まり依存が形成されない者や乱用しても精神病を合併しない症例もよく経験する。これら覚せい剤使用による薬物反応性の違い、特に依存形成、精神病形成における個々人の脆弱性を規定する因子、すなわち遺伝要因を明らかにし、その薬物依存の発症や予後における影響を明らかにした。ゲノムサンプルは多施設共同研究組織である JGIDA (Japanese Genetic Initiative for Drug Abuse) により収集し、覚せい剤依存者

198 名 (内、精神病性障害合併は 164 名) と健常コントロール 221 名に協力を得、各人の白血球から抽出した高分子 DNA を用いて解析した。

1. ドバミントランスポーター遺伝子

覚せい剤の脳内一次作用部位はドバミントランスポーター (DAT) であり、覚せい剤はこれを介してドバミン (DA) 神経終末に取り込まれ、その際、内因性 DA をシナプス間隙に放出し、精神作用を生じる。DAT は hDAT 1 遺伝子によりコードされており、多くの遺伝子多型が発見されているが、生理学的に重要と考えられるエクソン上の多型の 4 ヶ所 (エクソン 2 の 242C/T、エクソン 9 の 1342A/G、3' 非翻訳部位の 2319G/A と VNTR) を解析した。その結果、いずれの多型も、覚せい剤依存全体または覚せい剤精神病全体とは有意な相関は示さず、疾患自体への発症脆弱性には関与していなかった。しかし、臨床経過や予後の層別解析では、覚せい剤精神病の遷延型 (治療後 1 ヶ月以上精神病が持続するもの) では 3' 非翻訳部位 VNTR で 9 回リピート以下の non-common allele が有意に多かった。この 9 回リピート以下のアレルは 10 回リピート以上のアレルに比べて、脳内の DAT の発現が減少することが明らかにされている。従って、hDAT 遺伝子 VNTR 多型で 9 回リピート以下のアレルを有する個人では、脳内 DAT 発現が減少しており、覚せい剤精神病の治療後の予後が悪いことが予想され、遷延化しやすく、そのオッズ比は 4.24 と強力な危険因子であることがわかった。コカインによる幻覚妄想の合併も同様な報告があり、覚せい剤だけでなく精神刺激薬に共通の危険因子と考えられ、最近、若者を中心に急速に広まっている MDMA につ

いても同様の危険因子として影響する可能性が推定される。

2. ドパミン受容体遺伝子

覚せい剤により放出された内因性 DA は後シナプス部位の薬理的 D2DA 受容体に作用し、生理作用が発現する。薬理的 D2DA 受容体は、分子学的には D2、D3、D4 受容体の 3 つに分類され、これらをコードする遺伝子はそれぞれ DRD2、DRD3、DRD4 遺伝子である。この 3 つの遺伝子多型は依存者全体、覚せい剤精神病患者全体とはやはり相関しないことがわかり、疾患罹患脆弱性には影響していないことがわかった。一方、臨床経過や予後には大きく影響することが明らかとなった。すなわち、DRD2 遺伝子 TaqI A 多型では A1/A1 遺伝子型を持つものは、有意に覚せい剤使用から精神病発病までの潜時が長く、治療後は遷延型にはなりにくく、フラッシュバックも生じにくいことがわかった。また、プロモーター部位の -141Ins/Del では Del アレルを持つものは、逆に精神病発現までの潜時が短く、そのオッズ比は 5.4 倍と強力な危険因子であった。統合失調症に相関することが報告されている Ser311Cys は覚せい剤精神病には相関しなかった。DRD3 遺伝子では白人の統合失調症発症脆弱性と相関する Ser9Gly 多型、DRD4 遺伝子では novelty seeking という性格傾向と相関し、ヘロイン依存と相関が報告されているプロモーター部位の -521C>T 多型と 48bp の VNTR 多型を検討したが、いずれも覚せい剤依存、覚せい剤精神病、また、その表現型のいずれにも相関は示さなかった。覚せい剤精神病患者の臨床経過・予後と相関した 2 つの DRD2 受容体遺伝子多型は、どちらも機能性多型であり、TaqIA の A1/A1 遺伝子型では DAD2 受容体密度が減少する、一方、-141C Del アレルは DRD2 受容体密度が増加するアレルである。つまり、脳内 DRD2 受容体密度が減少する遺伝子多型を有する個人では、覚せい剤を乱用した際、精神病発現潜時が長く、治療後の精神病症状の消退が速やかで、その後のフラッシュバックの合併も少ないという予後の良い因子であることが明らかとなった。逆に、DRD2 受容体密度が増加する遺伝子多型を有する個人では、精神病の治療予後が悪く、遷延しやすく、予後の悪さを規定する因子であることが

明らかとなった。

3. DA 系以外の遺伝子

覚せい剤依存、精神病の発症や臨床経過・予後には DA が重要であることは従来の生化学、行動薬理的な知見から明らかであるが、同時に DA 系以外、例えば、セロトニン系、GABA 系、オピオイド系、神経ペプチド系なども重要であることが指摘されている。そこで、オピオイド系で κ 受容体アゴニストである dynorphin をコードする prodynorphin 遺伝子と、最近、日本人統合失調症、特に妄想型の発症予防因子であることが発見された dihydropyrimidinase-like-2 (以下 DRP-2) 遺伝子について検討した。

prodynorphin 遺伝子には promoter 領域にあって、転写活性に影響を与えることが知られている 68bp の VNTR 多型を解析した。prodynorphin 遺伝子 VNTR では 1-4 リピートの 4 種類のアレルが見つかり、その頻度は、3.8%、81.6%、13.4%、1.2% であり、ヨーロッパ系白人、ヒスパニック系白人、アフリカ系アメリカ人のいずれとも大きく異なり、民族差があることがわかった。疾患では覚せい剤依存および覚せい剤精神病は遺伝子型で有意な相関 ($p=0.0037$ および 0.0057) を示し、後者はアレル頻度でも有意な相関を示した ($p=0.0250$)。更に、転写活性機能との関連から、転写活性が低い 1-2 リピートを L アレル、転写活性が高い 3-4 リピートを H アレルと定義すると、やはり強い相関が得られ、H アレルのオッズ比は、覚せい剤依存症で 1.82、覚せい剤精神病で 1.75 であった。覚せい剤依存患者の臨床パラメーターでの検討では、初回使用の年齢、初回使用から精神病発現までの潜時、治療後の寛解までの期間、フラッシュバックの有無では相関が無かったが、多剤乱用の有無ではより重度の多剤乱用 (シンナー以外の大麻やコカインの使用歴) と相関を示した (H アレルのオッズ比 1.88)。

DRP-2 遺伝子では、統合失調症で最も強い相関が報告されたエクソン 14 上の *2236T>C 多型を解析した。DRP-2 遺伝子多型では覚せい剤依存、精神病および臨床パラメーターと相関は示さなかった。以上の結果から、prodynorphin 遺伝子多型が覚せい剤依存発症脆弱性自体と多剤乱用の危険因

子であることが明らかとなった。

【研究業績】

1. 論文発表

- 1) 氏家 寛：逆耐性現象の新展開。日本薬理学会誌、117、5-12、2001
- 2) 氏家 寛：薬物依存の分子機構。日本アルコール関連問題学会雑誌 3：259-264、2001
- 3) 氏家 寛、高木 学：覚せい剤精神病の発現機序？脳可塑性関連遺伝子から。日本神経精神薬理学雑誌、21：179-180、2001
- 4) Takaki M, Ujike H, Kodama M, Takehisa Y, Yamamoto A, Kuroda S: Increased expression of synaptophysin and stathmin mRNAs after methamphetamine administration in rat brain. NeuroReport 12(5): 1055-1060, 2001
- 5) 太田順一郎、大西 勝、氏家 寛、黒田重利：睡眠薬依存症。臨床と研究、78:1776-1780、2001
- 6) Takaki M, Ujike H, Kodama M, Takehisa Y, Nakata K, Kuroda S: Two kinds of mitogen-activated protein kinase phosphatases, MKP-1 and MKP-3, are differently activated by acute and chronic methamphetamine treatment in the rat brain. J Neurochem, 679: 79-88, 2001
- 7) Miki M, Hamamura T, Ujike H, Lee Y, Habara T, Kodama M, Ohashi K, Tanabe Y, Kuroda S: Effects of subchronic lithium chloride treatment on G-protein subunits (G(olf), Ggamma(7)) and adenylyl cyclase expressed specifically in the rat striatum. Eur J Pharmacol ;428(3):303-9 2001
- 8) 氏家 寛：薬物依存におけるゲノム解析。分子精神医学 2：38-45、2002
- 9) 児玉匡史、氏家 寛：看護のための最新医学講座、12巻、精神疾患。薬物依存、256-284、中山書店、東京、2002
- 10) Ujike H: Stimulant-induced psychosis and schizophrenia: The role of sensitization. Current Psychiatry Reports 4:177-184, 2002
- 11) Ujike H, Takaki M, Kodama M, Kurida S Gene expression related to synaptogenesis, neuritogenesis, and MAP kinase in behavioral sensitization to psychostimulants. In Cellular and Molecular Mechanisms of Drugs of Abuse II, Cocaine, Substituted Amphetamines, GHB, and Opiates (Ed by Ali SF), Ann New York Acad Sci Vol 965, pp55-67, 2002,
- 12) 滝本高広、氏家 寛、中村和彦、岩橋和彦メタンフェタミン投与ラットにおける CYP2E1 mRNA の誘導：日本アルコール・薬物医学会雑誌 37: 163-167, 2002
- 13) 氏家 寛、中田謙二：シグマ受容体と抗精神病薬。Psychoses, 8, 25-28, 2002
- 14) 氏家 寛：薬物依存の分子生物学。精神神経誌、104、1055-1068、2002
- 15) Ujike H, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Sekine Y, Sora I, Iyo M, Katsu T, Nomura A, Nakata K, Ozaki N. Nine- or fewer repeat alleles in VNTR polymorphism of the dopamine transporter gene is a strong risk factor for prolonged methamphetamine psychosis. Pharmacogenomics J. 3(4):242-247, 2003.
- 16) 氏家 寛：カンナビノイド受容体。分子精神医学、3：52-53、2003
- 17) 氏家 寛：ヒロポンラットから統合失調症へ。分子精神医学、3：60-61、2003
- 18) 氏家 寛：覚せい剤精神病。Key Word 精神第3版、先端医学社、樋口輝彦、神庭重信、染矢俊幸、宮岡 等編、40-42、2003
- 19) 氏家 寛、稲田俊也、JGIDA：ゲノム解析からみた覚せい剤精神病患者の細胞内情報伝達。日本アルコール・薬物医学会雑誌、38、178-179、2003
- 20) 氏家 寛、勝 強志、関根吉統、稲田俊也：Methamphetamine 精神病の分子遺伝学。臨床精神薬理 6、1135-1141、2003
- 21) 氏家 寛、野村 晃：薬物依存の生物学的背景、薬物依存者の脳で何が起きているのか。心の科学 111、33-38、2003
- 22) 氏家 寛、高木 学：精神医学症候群III、基質・症状性精神障害など。精神刺激薬（アンフェタミン系薬物）関連精神障害、逆耐性現象。

- 別冊日本臨床、領域別症候群シリーズ 40、517-521、2003
- 23) 氏家 寛、高木 学、児玉匡史：逆耐性現象と神経可塑性に関わる遺伝子群。覚せい剤精神病と麻薬依存、56-67、佐藤光源、櫻井映子編、東北大学出版会、仙台、2004
- 24) Harano M, Uchimura N, Abe H, Ishibashi M, Iida N, Yanagimoto K, Tanaka T, Maeda H, Sora I, Iyo M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Ujike H: Taq IA polymorphism of DRD2 gene and brain atrophy in methamphetamine psychosis. *Ann N Y Acad Sci* in press
- 25) Inada T, Iijima Y, Maeda T, Iwashita S, Ozaki N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iyo M, Sora I, Ujike H: No association between the type 1 sigma receptor gene polymorphisms and Methamphetamine abuse in the Japanese population: A collaborative study by the Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA). *Ann N Y Acad Sci* in press
- 26) Kobayashi H, Ide S, Hasegawa J, Ujike H, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Shen H-W, Ikeda K, Sora I: Association study between alpha-synuclein gene polymorphism and methamphetamine dependence. *Ann N Y Acad Sci*, in press
- 27) Itoh K, Hashimoto K, Shimizu E, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Nakata K, Ujike H, Iyo.: Association study between brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism and methamphetamine abusers in Japan. *Ann N Y Acad Sci* in press
- 28) Iwata N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iyo M, Sora I, Ujike H, Ozaki N: No association between the candidate genes of t-PA/Plasminogen system and Japanese methamphetamine related disorder: A collaborative study by the Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA). *Ann N Y Acad Sci* in press
- 29) Ide S, Kobayashi H, Tanaka K, Ujike H, Sekine Y, Ozaki N, Inada I, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Ikeda K, Sora I: Gene polymorphisms of the μ opioid receptor in methamphetamine abusers. *Ann N Y Acad Sci* in press
- 30) Ujike H, Sato M: Clinical Features of Sensitization Phenomenon Observed in Patients with Methamphetamine Dependence and Psychosis. *Ann N Y Acad Sci* in press
2. 学会発表
- 1) 氏家 寛、高木 学、中田謙二、原野睦生、小宮山徳太郎、三ツ汐 洋、岩田泰秀、稲田俊也、前田貴記、岩下 覚、山田光彦、曾良一郎、伊豫雅臣、尾崎紀夫、JGIDA (Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse)：覚せい剤精神病脆弱性に関する分子遺伝学研究、Dopamine Transporter 遺伝子多型の検討。第9回日本精神・行動遺伝研究会、2001年4月、長崎
- 2) 高木 学、氏家 寛、児玉匡史、武久 康、山本文子、黒田重利：Methamphetamine 急性、慢性投与による MAP kinase phosphatase (MKP-1, MKP-3) 遺伝子のラット脳内の発現変化。第23回日本生物学的精神医学会、2001年4月、長崎
- 3) 氏家 寛、高木 学：シンポジウム「ここまで進んだ覚せい剤精神病的発現機序」？正しい理解とよりよき治療を目指して？「覚せい剤精神病的発現機序？脳可塑性関連遺伝子から」。第4回ニコチン・薬物依存フォーラム、東京、2001年7月
- 4) Ujike H, Takaki M, Kodama M: GENE EXPRESSION RELATED WITH SYNAPTOGENESIS, NEURITOGENESIS AND MAP KINASE IN BEHAVIORAL SENSITIZATION TO METHAMPHETAMINE. SATELLITE MEETING OF THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR NEUROCHEMISTRY AND AMERICAN SOCIETY FOR NEUROCHEMISTRY, Symposium: CELLULAR AND MOLECULAR MECHANISMS OF DRUGS OF ABUSE: COCAINE, GHB, IBOGAINE AND SUBSTITUTED AMPHETAMINES. 8月 22-24, 2001, Argentina

- 5) Ujike H, Nakata K, Takaki M, Harano M, Komiyama T, Mitsushio H, Sekine Y, Inada T, Maeda T, Iwashita S, Yamada M, Sora I, Iyo M, Ozaki N, JGIDA: Association study between methamphetamine psychosis and the dopamine transporter gene polymorphisms
2001 Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum Regional Meeting 2001年10月2-5日、Hiroshima
- 6) 菊池香奈子、稲田俊也、飯島良味、前田貴記、氏家 寛、原野陸正、小宮山徳太郎、山田光彦、尾崎紀夫、関根吉統、伊豫雅臣、岩下 覚、曾良一郎、八木剛平、鹿島晴雄：覚醒剤精神病患者におけるドパミン D1 受容体ファミリー(DRD1, DRD5)遺伝子多型の解析。第31回日本神経精神薬理学会、2001年10月、広島
- 7) Ujike H, Nakata K, Takaki M, Inada T, Harano M, Yamada M, Ozaki N.: D2 DOPAMINE RECEPTOR ALLELES INFLUENCE PROGNOSIS OF methamphetamine psychosis. World Congress for Psychiatric Genetics、10月6-10, 2001, St. louis, USA
- 8) 氏家 寛：覚醒剤精神疾患の生物学的病態 平成13年度(第15回)薬物依存臨床医師研修会、2001年10月、市川
- 9) Kikuchi K, Inada T, Iijima Y, Maeda T, Ujike H, Harano H, Komiyama T, Yamada M, Ozaki N, Sekine Y, Iyo M, Iwashita Y, Sora I, Yagi G, Kashima H. : Association Between Dopamine D1 receptor family (DRD1, DRD5) gene polymorphisms and methamphetamine
XXIII CINP congress、Montreal、June 23-27, 2002
- 10) Ujike H, Inada T, JGIDA : Symposium: Molecular Genetics of Drug Addiction Vulnerability. Methamphetamine psychosis and dopamine-related genes. XII World Congress of Psychiatry, Yokohama 2002.8.24-29
- 11) 氏家 寛：覚醒剤精神疾患の生物学的病態。平成14年度(第16回)薬物依存臨床医師研修会、2002年10月、市川
- 12) Ujike H : Molecular Biology of Methamphetamine Dependence and Psychoses Drug Abuse Prevention Activities (Under the US-Japan Cooperation), Tokyo, 2002.10
- 13) Nakamura K, Sekine Y, Osada N, Suzuki A, Minabe Y, Takei N, Suzuki K, Iwata Y, Kawai M, Iyo M, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Mori N : An association study of MAO-A gene polymorphism in methamphetamine psychosis
第25回日本生物学的精神医学会、金沢、4月、2003
- 14) 内村直尚、原野睦生、安陪等思、石橋正彦、飯田信夫、田中得雄、前田久雄、氏家寛、小宮山徳太郎、関根吉統、稲田俊也、飯島良味、伊豫雅臣、橋本謙二、尾崎紀夫、曾良一郎、山田光彦、JGIDA : 覚せい剤精神病患者の脳画像所見と遺伝的多型性の相関研究。福岡精神科集談会、2003年5月、北九州
- 15) 鈴木敦子、中村和彦、関根吉統、長田奈穂子、竹林淳和、三辺義雄、武井教使、鈴木勝昭、岩田泰秀、河合正好、伊豫雅臣、尾崎紀夫、稲田俊也、原野陸正、小宮山徳太郎、山田光彦、曾良一郎、氏家 寛、森 則夫、JGIDA. 覚醒剤精神病におけるMAO-Aの相関研究。第30回日本脳科学会6月6-7日、久留米、2003
- 16) 氏家 寛、稲田俊也、JGIDA : ワークショップ「覚せい剤中毒における細胞内情報伝達系の変化」。ゲノム解析からみた覚せい剤精神病患者の細胞内情報伝達。第38回日本アルコール・薬物医学会総会、東京、7月、2003
- 17) Ujike H : Plenary Lecture : Roles of Behavioral Sensitization in Psychoses and its Molecular Mechanisms. The International Society for Neurochemistry Satellite Meeting (Current Status of Dependence/Abuse Studies: Cellular and Molecular Mechanisms of Drugs of Abuse and Neurotoxicity.) Kyoto, 7.30-8.1, 2003
- 18) Ozaki N, Iwata N, Yamanouchi Y, Suzuki T, Kitajima T, Ikeda M, Maeno N, Ujike H, Sekine Y, Inada Y, Harano M, Komiyama T, Yamada M,

- Iyo M, Sora I. CANDIDATE GENE ANALYSIS OF AMPHETAMINE-RELATED DISORDERS
The International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Kyoto, 7.30-8.1, 2003
- 19) Kobayashi H, Hasegawa J, Ide S, Ujike H, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Ikeda K, Sora I.: No association for the alpha-synuclein gene polymorphism in methamphetamine abuser/psychosis in Japan. The International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Kyoto, 7.30-8.1, 2003
- 20) Inada T, Iijima Y, Kikuchi K, Maeda T, Iwashita S, Arinami T, Otsuki T, Ozaki N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iyo M, Sora I, Ujike H: Search for the susceptibility genes to methamphetamine psychoses: A collaboration study by the Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA). The International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Kyoto, 7.30-8.1, 2003
- 21) Harano M, Uchimura N, Abe H, Ishibashi M, Iida N, Tanaka T, Maeda H, Sora I, Iyo M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Ujike H: TaqI A POLYMORPHISM OF DRD2 GENE AND BRAIN ATROPHY IN METHAMPHETAMINE PSYCHOSIS. The International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Kyoto, 7.30-8.1, 2003
- 22) Ide S, Tanaka YK, Kobayashi H, Ujike H, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Ikeda K, Sora I: A118G single nucleotide polymorphism of opioid receptor gene in Japanese methamphetamine abuser. The International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Kyoto, 7.30-8.1, 2003
- 23) 覚せい剤精神病患者における DRD2 遺伝子 TaqI A 多型と脳 MRI 画像所見の相関研究: 内村直尚、原野睦生、安陪等思、石橋正彦、飯田信夫、田中得雄、前田久雄、曾良一郎、伊豫雅臣、小宮山徳太郎、山田光彦、関根吉統、稲田俊也、尾崎紀夫、氏家 寛、薬物依存ゲノム解析研究グループ、第15回アルコール精神医学会、2003年9月、京都
- 24) 井手 聡一郎、小林 秀明、田中 慶子、沈 昊偉、氏家 寛、関根 良統、尾崎 紀夫、稲田 俊也、原野 睦生、小宮山 徳太郎、山田 光彦、伊豫 雅臣、糸川 昌成、池田 和隆、曾良 一郎: μ オピオイド受容体遺伝子多型と覚醒剤依存との相関。第24回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム、東京、9月、2003
- 25) Nakamura K, Sekine Y, Osada N, Suzuki A, Minabe Y, Takei N, Suzuki K, Iwata N, Kawai M, Takebayashi K, Iyo M, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Mori N: An association study of SOD2 gene polymorphism in methamphetamine psychosis. Society for Neuroscience 33rd Annual Meeting, New Orleans, Louisiana, L.A., U.S.A., November 8-12, 2003
- 26) Ujike H, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Sekine Y, Sora I, Iyo M, Katsu T, Nomura A, Otani K, Morita Y, Ozaki N, Kuroda S. Nine- or fewer repeat alleles in VNTR polymorphism of the dopamine transporter gene is a strong risk factor for prolonged methamphetamine psychosis. 16th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, Prague, September 20-24, 2003
- 27) 氏家 寛: シンポジウム「精神疾患感受性遺伝子同定の近道は何か」精神疾患の薬物相同モデル疾患研究から。第11回日本精神・行動遺伝医学会、長崎、10月、2003
- 28) 氏家 寛: 覚醒剤精神疾患の生物学的病態。平成15年度(第17回)薬物依存臨床医師研修会、市川、10月、2003
- 29) Ujike H: Methamphetamine psychosis; clinical features and molecular mechanism Drug Abuse Prevention Activities (Under the US-Japan Cooperation), Tokyo, 2003.10

「覚せい剤精神病の遺伝子多型と脳の形態に関する相関研究」

3年間のまとめ

分担研究者：内村 直尚¹

共同研究者：原野 睦生^{1,14}、上野 雄文¹、安陪 等思²、石橋 正彦³、飯田 信夫⁴、田中 得雄⁵、前田 久雄¹、曾良 一郎^{6,14}、伊豫 雅臣^{1,14}、橋本 謙二^{7,14}、小宮山 徳太郎^{8,14}、山田 光彦^{9,14}、関根 吉統^{10,14}、稲田 俊也^{11,14}、尾崎 紀夫^{11,14}、岩田 伸生^{12,14}、氏家 寛^{13,14}

(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 同 回生病院、⁵ 大法山病院、⁶ 東北大学大学院医学系研究科 精神神経生物学分野、⁷ 千葉大学医学部 精神科、⁸ 国立精神・神経センター武蔵病院 精神科、⁹ 昭和大学附属烏山病院 精神神経科、¹⁰ 浜松医科大学 精神神経科、¹¹ 名古屋大学大学院医学系研究科 精神生物学分野、¹² 藤田保健衛生大学医学部 精神医学教室、¹³ 岡山大学大学院医歯学総合研究科 精神神経病態学、¹⁴ 薬物依存ゲノム解析研究グループ(JGIDA))

近年の覚せい剤関連障害についての分子生物学的研究は、脆弱性を規定するいくつかの遺伝子多型の存在を示唆している。本研究は、それら脆弱性規定遺伝子多型に着目し、さらにそれと併せて脳画像を解析・検討することによって、遺伝子多型が脳の形態に及ぼす影響を明らかにし、ひいては、覚せい剤精神病の発症メカニズム解明の一助とすることを目的としている。

われわれは本研究で、覚せい剤精神病と診断され精神科病院に入院中の罹患者（計40名）、および健常者（計30名）を対象に、遺伝子多型の解析、そして、脳MRI撮影を行い、相関解析を行った。また一部の罹患者についてはSPECTを実施した。画像については、神経放射線科医による読影とともに、線分法とVoxel-Based Morphometry (V.B.M.)によって解析を行った。

1. 遺伝子多型

ドパミンレセプターD2 遺伝子の Taq I 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 多型について、覚せい剤精神病との相関解析を行った。minor allele の出現頻度と対象サイズの関係から、hDAT1 の 3' UTR の VNTR 多型については、統計学的検定を行うまでに至らなかった。

Taq I A 多型についての解析結果は、遺伝子型での比較で $\chi^2 p=0.097$ 、A1-allele を持つ者の

群 (A1/A1 および A1/A2 遺伝子型を持つ者の群) と持たない者の群 (A2/A2 遺伝子型を持つ者の群) に分けての比較では $\chi^2 p=0.049$ (OR=2.8)、Allele 頻度での比較では $\chi^2 p=0.027$ (OR=2.2) と、いずれも傾向ないしは有意差をもって相関を認め、Taq I A 多型 (A2-allele) が、覚せい剤精神病の危険因子であることが示された。この結果は、先の氏家ら JGIDA による多施設研究による Taq I A 多型が遷延・重篤化規定因子であるという報告を支持するばかりでなく、覚せい剤精神病を狭義にとらえ慎重に診断するならば、Taq I A 多型は発症をも規定する強い危険因子であることを示唆している。

2. SPECT、MRI 所見

SPECT では、検査を実施した覚せい剤精神病罹患者全例（7例）において局所的な脳血流の低下を認めたが、その部位について一定の傾向は認めなかった。この結果は、従来の報告とも一致し、一定の傾向を示さないこと、つまり、脳全体での血流配分の機能不全が特徴である可能性が考えられた。

MRI では、多発性脳梗塞所見を少なくない頻度で認めた。これは、従来の MRI についての報告とは相反する結果であるが、出血性障害や虚血性障害がみられるとする一部の病理所見とは一致するものである。

3. 線分法による脳 MRI 解析

脳 MRI の撮像データを基にコンピューターで再構成した 3D 画像において、線分法を用い、覚せい剤精神病患者の脳の形態を解析、検討した。その結果、両側の被殻の間にある視床や大脳基底核を含む領域の形態は、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、Taq I A 多型の A2/A2 遺伝子型である罹患者において狭小である傾向が示された。

4. Voxel-Based Morphometry による脳 MRI 解析

覚せい剤精神病患者および健常者の脳 MRI の撮像データを、Voxel-Based Morphometry (V.B.M.) によって解析した。V.B.M. は、MATLAB 5.3、SPM 99 などのソフトウェアによるコンピューター解析で行った。その結果、覚せい剤精神病患者では、左) 側頭葉の中側頭回・上側頭回前部と中脳(被蓋)が健常者に比べて狭小であること、そして、A2/A2 遺伝子型である罹患者では、特に中脳(被蓋)と左) 前頭葉下面の内側眼窩回が狭小であることが、それぞれ有意差をもって示された。これらの結果は、左) 側頭葉と中脳の一部が覚せい剤精神病の責任部位である可能性を示唆し、さらに、その責任部位とは別に Taq I A 多型と係わる発症・重篤化の責任部位が左) 前頭葉下面の内側眼窩回に存在する可能性をも示唆している。また、側頭葉が狭小であるという結果は、上記の線分法での解析結果とも一致した。

結語

ドパミンレセプター D2 遺伝子の Taq I A 多型が、覚せい剤精神病の発症・重篤化に深く係わる危険因子であること、左) 側頭葉の中側頭回と上側頭回前部、および中脳の被蓋が覚せい剤精神病患者では狭小であること、さらに、A2/A2 遺伝子型の覚せい剤精神病患者では、左) 前頭葉下面の内側眼窩回が狭小であることを明らかにした。それらのことから、左) 側頭葉の中側頭回と上側頭回前部、および中脳の被

蓋が覚せい剤精神病の責任部位である可能性が、そして、それらの責任部位とは別に Taq I A 多型と係わりながら発症・重篤化に関与する責任部位が左) 前頭葉下面の内側眼窩回に存在する可能性が、示唆された。

【研究業績】

1. 論文発表

1) M.Harano, N.Uchimura, H.Abe, M.Ishibashi, N.Iida, K.Yanagimoto, T.Tanaka, H.Maeda, I.Sora, M.Iyo, T.Komiyama, M.Yamada, Y.Sekine, T.Inada, N.Ozaki and H.Ujike: TaqI A POLYMORPHISM OF DRD2 GENE AND BRAIN ATROPHY IN METHAMPHETAMINE PSYCHOSIS: Proceeding of the Annals of New York Academy Sciences, (投稿中)

2. 学会発表

1) M.Harano, N.Uchimura, H.Abe, M.Ishibashi, N.Iida, K.Yanagimoto, T.Tanaka, H.Maeda, I.Sora, M.Iyo, T.Komiyama, M.Yamada, Y.Sekine, T.Inada, N.Ozaki and H.Ujike: TaqI A POLYMORPHISM OF DRD2 GENE AND BRAIN ATROPHY IN METHAMPHETAMINE PSYCHOSIS: INTERNATIONAL SOCIETY FOR NEUROCHEMISTRY / ASIAN PACIFIC SOCIETY FOR NEUROCHEMISTRY SPONSORED SATELLITE MEETING, July 30 - August 1, 2003, Kyoto

2) 内村 直尚、原野 睦生、安陪 等思、石橋 正彦、飯田 信夫、田中 得雄、前田 久雄、曾良 一郎、伊豫 雅臣、小宮山 徳太郎、山田 光彦、関根 吉統、稲田 俊也、尾崎 紀夫、氏家 寛、薬物依存ゲノム解析研究グループ (JGIDA): 覚せい剤精神病患者における DRD2 遺伝子 TaqI A 多型と脳 MRI 画像所見の相関研究: 第 15 回アルコール精神医学会, 2003 年 9 月 5-6 日, 京都

「覚醒剤精神病の精神症状と統合失調症脆弱性素因に関する研究」 3年間のまとめ

分担研究者 小島卓也

(日本大学医学部精神神経科学教室)

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。欧米では覚醒剤精神病は覚醒剤の直接的な薬理作用によって生じる精神病症状であり、覚醒剤が体外に排出されると、速やかに精神病症状も消失すると考えられている。そして覚醒剤が体内から消失した後も精神病症状が持続するものは、覚醒剤により統合失調症を誘発されたものであるとしている。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、覚醒剤精神病の中に休薬後も精神病症状が長期に持続する患者がいるという考え方に立ち、遷延性の覚醒剤精神病としてこれまで多数の報告がされている。その中で覚醒剤精神病と統合失調症との類似点、相違点などについて、これまで様々な議論がなされてきたが一定の見解は得られていない。

本研究では、覚醒剤精神病のうち、遷延例を中心に Brief Psychiatric Rating Scale(BPRS)、DSM-IVの機能の全体的評価 Global Assessment of Functioning(GAF) Scale を採点、また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総合的に検討した。

1. 覚醒剤精神病患者の分類

覚醒剤精神病患者を佐藤の分類により、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。さらに持続型は退院時の社会適応レベルを、DSM-IVの GAF により評価し、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。

2. 覚醒剤精神病患者と統合失調症患者の精神病症状の検討

精神病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 BPRS を採点し、さらにこれらの項目の中から、Tandon らの研究より陽性症状に親和性の高い 4 項目の得点を合計した陽性症状項目点と、陰性症状に親和性の高い 3 項目の得点を合計した陰性症状項目点を計算した。早期消退型群、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、各群ともに統合失調症患者より有意に低かったが、陰性症状項目点は早期消退型、遷延型、持続型軽度障害群が統合失調症患者より有意に低かったのに対し、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。持続型重度障害群は、幻覚妄想が遷延するだけでなく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、精神病症状が断薬後早期に消失した早期消退型や遷延型の患者とは異なる可能性が示唆された。また、統合失調症の中でも妄想型統合失調症を対照群として覚醒剤精神病患者の BPRS を詳しく比較検討した。この場合でも、持続型が陰性症状項目点に関して、妄想型統合失

調症患者より有意に低く早期消退型より有意に高い、という一致した結果を得た。

3. 覚醒剤精神病患者と統合失調症患者、健常者の探索眼球運動検査

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・照合課題時の反動的な注視点の動き（反動的探索スコア；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、消退統合失調症患者のいずれにおいても共通して認められ、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名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り、探索眼球運動のうち、反動的探索スコア（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。覚醒剤精神病患者にこの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検討した。

スクリーン上に横S字型図形を映写し、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解析した。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①運動数（NEF；注視点の数）、②総移動距離（TESL；各注視点間の距離の総和）を算出し、また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」と念押しの質問をした直後の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③反動的探索ス

コア（RSS）とした（14点満点）。その結果、統合失調症患者は健常対照者に比べ有意に低いRSSを示したが、覚醒剤精神病患者は、健常対照者に比べ有意に低く、統合失調症患者より、有意に高かった。NEFおよびTESLについて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、早期消退型、持続型軽度障害群のRSSは、統合失調症患者群より有意に高く健常対照者群と有意差が無かった。遷延型は統合失調症患者群より有意に高く、健常対照者群より有意に低いRSSを示した。また持続型重度障害群のRSSは健常対照者、早期消退型、遷延型群より有意に低かったが、統合失調症患者のRSSとは有意差が無かった。NEFについては遷延型、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、早期消退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。これらの結果より、RSSの高い早期消退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ことが考えられ、RSSの低い持続型重度障害群は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た。

以上をまとめると、覚醒剤精神病は単一の群ではなく、統合失調症の陰性症状を認めず、早期に症状が改善する群と、陰性症状に類似した症状を認め精神症状の遷延する群がある。これらの群の発生および症状形成について探索眼球運動検査を用いて検討した。早期に症状が改善する群ではその発生および症状形成

に覚醒剤の薬理学的作用の影響が大きく、遷延する群の一部では統合失調症の脆弱性素因の関与の強いことが示唆された。

〔研究業績〕

1. 論文発表

- 1) Obayashi S, Matsushima E, Okubo Y, Kojima T, Kakuma T : Relationship between exploratory eye movements and clinical course in schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251;211-216, 2001
- 2) Takahashi S, Ohtsuki T, Yu SY, Tanabe E, Yara K, Kamioka M, Matsushima E, Matsuura M, Ishikawa K, Minowa Y, Noguchi E, Nakayama J, Yamakawa-Kobayashi K, Arinami T, Kojima: Significant Linkage to Chromosome 22q for Exploratory Eye Movement Dysfunction in Schizophrenia. *Am J Med Genet* 123B;27-32,2003
- 3) Obayashi S, Matsushima E, Ando H, Ando K, Kojima T: Exploratory eye movements during the Benton Visual Retention Test: characteristics of visual behavior in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 57;409-415,2003
- 4) Mikami T, Naruse N, Fukura Y, Ohkubo H, Ohkubo T, Matsuura M, Moriya H, Nishikawa T, Kojima T: Vulnerability to schizophrenia in methamphetamine psychosis - using exploratory eye movements. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 57(4); 433-440, 2003
- 5) Nakamura M, Matsushima E, Ohta K, Ando K, Kojima T: Relationship between attention and arousal level in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neuroscience* 57(5);472-477,2003

2. 学会発表

- 1) Kojima T: Methamphetamine psychosis and vulnerability for schizophrenia. XII World Congress of Psychiatry, Yokohama(2002,8)
- 2) Mikami T, Kojima T, Naruse N, Fukura Y, Ohkubo H, Ohkubo T, Matsuura M, Moriya H, Nishikawa T: New indicator of methamphetamine psychosis: Exploratory eye movement. International Society for Neurochemistry Japanese Forum on Nicotine and Drug Dependence Studies, Kyoto(2003,6)
- 3) 小島卓也 : 覚せい剤精神病は覚せい剤によって誘発された統合失調症か? 医薬安全総合研究推進事業に係る「研究成果等普及啓発事業」公開講座 (2004.1)

「覚せい剤による神経毒性発現機所の解明と

その治療に関する研究」3年のまとめ

分担研究者：伊豫雅臣¹

共同研究者：橋本謙二¹、深見悟郎¹、清水栄司¹、塚田秀夫²

(¹千葉大学大学院医学研究院・精神医学²、浜松ホトニクス株式会社・中央研究所)

1. 研究目的

我々の研究目的は、覚せい剤使用によるドーパミン神経系に及ぼす障害を予防・治療する方法を確立することである。本研究では、生体内の酸化的ストレスにおいて重要な役割を果たしている抗酸化物質グルタチオンに注目し、細胞培養系を用いたドーパミン関連化合物による神経毒性における内在性グルタチオンの役割、実験動物（サル、ラット）を用いた抗酸化物質 N-アセチル L-システイン（NAC）の作用について検討した。

2. 研究方法

ヒト神経芽腫培養細胞株 SK-N-SH 細胞の 6-ヒドロキシドーパミン(6-OHDA)による神経細胞死におけるグルタチオンの役割を調べた。

さらに覚せい剤投与によって引き起こされるラットの異常行動および脳内ドーパミン神経系の障害に及ぼす N-アセチルシステイン（NAC）の作用を行動薬理的・生化学的に評価した。さらに、サルに覚せい剤を投与した後のドーパミン・トランスポーター（DAT）の減少に及ぼす NAC の効果をサル PET を用いて検討した。

3. 結果と考察

6-OHDA によって引き起こされる神経細胞死は、還元型グルタチオン（GSH）によって用量

依存的に抑制された。逆に、グルタチオン合成阻害剤 DL-Buthionine-(S,R)-sulfoximine (BSO)による内在性グルタチオン濃度の低下は、6-OHDA 誘発神経細胞死を有意に増強した。グルタチオンの前駆体である NAC は、6-OHDA 誘発神経細胞死を用量依存的に抑制した。これらの結果より、外因性および内因性グルタチオンが、6-OHDA 誘発神経細胞死に対する神経防護機構において重要な役割を果たすことが示唆された。

NAC の投与は、ラットにおける覚せい剤投与による異常行動（運動量亢進、逆耐性形成）およびドーパミン神経系の障害を有意に抑制することが判った。さらに、サル PET を用いた研究より、NAC の投与は、覚せい剤投与による DAT の減少を有意に抑制することが判った。

一方、NAC は臨床の場でいろいろな疾患の治療に使用されており、また健康補助食品（サプリメント）として市販されているので、安全性は高いと思われる。それゆえ、NAC は覚せい剤投与によるドーパミン神経障害の予防薬および治療薬になる可能性が示唆された。

4. 結論

以上の結果より、NAC などの抗酸化物質は覚せい剤乱用による脳内のドーパミン神経系の障害あるいは精神障害の予防薬および治療

薬になる可能性が示唆された。

【研究業績】

1. 論文発表

1. Sekine Y, Iyo M, Ouchi Y, Matsunaga T, Tsukada H, Okada H, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Takei N, Mori N: Methamphetamine-Related Psychiatric Symptoms and Reduced Brain Dopamine Transporters Studied With PET. *Am J Psychiatry* 2001;158(8):1206-14.
2. Sekine Y, Takei N, Iyo M, Mori N, Minami M, Ohta T.: Effective risperidone treatment for simple deteriorative disorder (simple schizophrenia): a case report. *Schizophr Res.* 2001 ;50(3):213-4.
3. Tanaka N, Fukushi K, Shinotoh H, Nagatsuka S, Namba H, Iyo M, Aotsuka A, Ota T, Tanada S, Irie T: Positron Emission Tomographic Measurement of Brain Acetylcholinesterase Activity Using N-[11C]Methylpiperidin-4-yl Acetate without Arterial Blood Sampling: Methodology of Shape Analysis and Its Diagnostic Power for Alzheimer's Disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 21(3):295-306.
4. Matsunaga T, Tsukada H, Nishiyama S, Sekine Y, Kakiuchi T, Iyo M, Mori N.: Yohimbine increases the binding potential for [11C]flumazenil in the monkey brain. *J Neural Transm.* 2001;108(12):1375-82.
5. Tani K, Iyo M, Matsumoto H, Kawai M, Suzuki K, Iwata Y, Won T, Tsukamoto T, Sekine Y, Sakanoue M, Hashimoto K, Ohashi Y, Takei N, Mori N.: The effects of dentate granule cell destruction on behavioural activity and Fos protein expression induced by systemic methamphetamine in rats. *Br J Pharmacol.* 2001 Dec;134(7):1411-8.
6. Tsukamoto T, Iyo M, Tani K, Sekine Y, Hashimoto K, Ohashi Y, Suzuki K, Iwata Y, Mori N.: The effects of FK506, a specific calcineurin inhibitor, on methamphetamine-induced behavioral change and its sensitization in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2001 Nov;158(2):107-13.
7. Nagatsuka Si S, Fukushi K, Shinotoh H, Namba H, Iyo M, Tanaka N, Aotsuka A, Ota T, Tanada S, Irie T.: Kinetic analysis of [11C]MP4A using a high-radioactivity brain region that represents an integrated input function for measurement of cerebral acetylcholinesterase activity without arterial blood sampling. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001 Nov;21(11):1354-66.
8. Shinotoh H, Namba H, Yamaguchi M, Fukushi K, Nagatsuka S, Iyo M, Asahina M, Hattori T, Tanada S, Irie T.: In vivo mapping of brain cholinergic function in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Adv Neurol.* 2001;86:249-55.
9. Shimizu E, Watanabe H, Iyo M.: Delayed-onset nocturnal akathisia due to risperidone and levomepromazine: a case report. *Eur Psychiatry.* 2002 Sep;17(5):294-5.
10. Shimizu E, Hashimoto K, Komatsu N, Iyo M.: Roles of endogenous glutathione levels on 6-hydroxydopamine-induced apoptotic