

厚生労働科学研究費補助金
萌芽的先端医療技術推進研究事業

個々人におけるモルヒネ作用強度の
ゲノム解析による予測に関する研究

平成16年度
総括研究報告書

主任研究者 池田 和隆

平成17(2005)年 3月

I. 総括研究報告

個々人におけるモルヒネ作用強度のゲノム解析による予測に関する研究

主任研究者 池田 和隆

財団法人東京都医学研究機構・東京都精神医学総合研究所
分子精神医学研究部門 部門長（副参事研究員）

研究要旨： 疼痛は医療現場で極めて頻繁に見られる深刻な病態であるとともに、広く国民のQOLを低下させる重大な要因である。モルヒネ治療を緊急に普及させる必要があるが、モルヒネの深刻な副作用および大きな作用強度個人差が効果的な疼痛治療を妨げている。一方、われわれの研究成果を含む最近の先端的基礎研究成果により、モルヒネ作用において μ オピオイド受容体（ μ OR）が中心的役割を果たすこと、および μ ORの発現量とモルヒネ作用強度が相関することが示され、モルヒネ作用強度個人差と μ OR遺伝子多型の関連が示唆されている。これらの状況を踏まえ、本研究では、個々人におけるモルヒネ作用強度を遺伝子解析によって予測することを大きな目的とした。当該年度は、3年間の3年目として、当初の計画通り、疼痛患者における μ OR遺伝子多型解析を行い、診療情報との相関を解析し、キット開発の準備を行った。前年度までに、100箇所以上のヒト μ OR遺伝子多型を同定しており、これらの統計学的解析によって連鎖不平衡ブロックを見出したので、代表となる3箇所の多型を選び出し、100名以上の疼痛患者ゲノムの解析を行った。この内約50名分の診療データを入手し、相関解析を行った結果、1つの多型においてモルヒネ使用量と相関する可能性が見出された。また、3' RACE法によりヒト μ OR遺伝子の3'末端を同定し、遺伝子構造の全貌をはじめて明らかにした。これらの成果を基に、特許の外国出願準備（PCT出願）を行うとともに、医療福祉器具関連会社と連携して遺伝子検査キット開発に着手した。従って、当初の計画通り、テーラーメイドモルヒネ治療に向けて着実に研究が進んだ。

A. 研究目的

疼痛は医療現場で極めて頻繁に見られる深刻な病態であるとともに、広く国民のQOLを低下させる重大な要因である。激烈な疼痛に対する鎮痛薬としてはモルヒネに代表されるオピオイド類が主に用いられており、ペインコントロールの重要性が認知されてきた最近ではモルヒネ使用量が急激に増加している。それにも

関わらず、我が国の医療におけるモルヒネ使用量は欧米諸国の7分の1に過ぎないことから、日本国民はいまだに耐え難い苦痛にさらされながら生き、また死を迎えているといえる。従って、モルヒネ治療を緊急に普及させる必要がある。しかし、モルヒネに精神依存、身体依存、便秘、悪心、呼吸抑制などの深刻な副作用があること、およびモルヒネ作用強度に大きな個人

差があることが、臨床上、効果的な疼痛治療を妨げている。本研究では、ゲノム科学の急速な進展を踏まえ、モルヒネ作用における個人差の遺伝子メカニズムを解明し、個々人に合ったモルヒネ治療を迅速・効率的に行うための基盤技術の確立を目的とした。

B. 研究方法

マウスゲノム解析と行動薬理学的解析の結果および2001～2002年に出願した特許をもとに、 μ オピオイド受容体(μ OR)遺伝子の多型、特に非翻訳領域の多様性が、モルヒネ作用強度と関連するという作業仮説を立てて研究を進めた。本研究では、個々人に合ったモルヒネ処方へ道を拓くために、次の4つの具体的な目標を定めた。

- 1) μ OR 遺伝子の塩基配列における個人間での多様性を解明する。
- 2) モルヒネ鎮痛効果と副作用強度を簡便かつ定量的に評価するシステムを構築する。
- 3) μ OR 遺伝子塩基配列多様性とモルヒネ作用強度との相関を明らかにする。
- 4) テーラーメイドモルヒネ処方を可能とする遺伝子検査キットの開発準備を行う。

<項目1>ヒト μ OR遺伝子配列は、現有の温度勾配対応型PCR機3台および16本キャピラリー式全自動シークエンサーを用いて解析する。また、 μ OR遺伝子3'末端は、3' RACE法により同定する。完成したヒト μ OR遺伝子塩基配列情報を基に、健常人の μ OR遺伝子塩基配列を解析し、既知の多型の確認とともに新規多型を同定する。同定された遺伝子多型はArlequin programを用いて

統計学的に解析する。

<項目2>臨床医の協力を得て、モルヒネ鎮痛効果・副作用の臨床評価システムを構築する。特に、痛み自体の差異が少ない状況で解析を行う必要があるため、胃切除や肝切除などの術後痛に注目してシステム作りを行う。

<項目3>東京大学医科学研究所附属病院、東邦大学医学部付属佐倉病院などと連携することで研究を進める。まず、研究計画に関して、各施設において倫理審査委員会の承認を得る。研究協力を書面で同意した開腹手術を受けた患者から、口腔粘膜または末梢血液、および臨床データの提供を受ける。ゲノムDNAを抽出し、増幅後に μ OR遺伝子多型を解析する。多型と臨床データとの相関を統計学的に解析する。

<項目4>研究成果に関して特許出願するとともに、企業等と連携してキットの開発準備を行う。

(倫理面への配慮)

なお、研究の実施にあたっては、厚生労働・文部科学・経済産業省合同の「ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守した。下記の項目の倫理的配慮を適切に行うために、研究実施計画書を作成し、東京都精神医学総合研究所、東京大学医学部、東邦大学医学部、東京歯科大学の各倫理委員会の承認を受け、研究を進めた。

- 1) 試料等は原則として匿名化、個人情報に関の外部に持ち出すことを禁止する。
- 2) 文書にて研究の目的および方法を十分に説明し了解を得た後、提供者の自由意思に基づき

書面によるインフォームド・コンセントを得て試料等の提供を受ける。

3) 遺伝カウンセリングの体制を必要に応じて用意する。

4) 研究状況の定期報告・実地調査、半数以上の外部委員で構成される倫理審査委員会での研究計画の事前審査を行う。

C. 研究結果

項目 1: 前年度までに同定した 100 箇所以上の μ OR 遺伝子多型について、Arlequin program を用いて統計学的な解析を行った結果、4 つの連鎖不平衡ブロックが同定された。次に、3' RACE 法によって、ヒト μ OR メッセンジャーRNA の 3' 末端が終止コドンの約 10kb 3' 側であることが明らかになった。

項目 2: 東京大学医科学研究所附属病院手術部、東邦大学医学部付属佐倉病院麻酔科および外科、東京歯科大学麻酔科などの、第一線で疼痛治療を行っている研究協力者の協力を得て、モルヒネ鎮痛効果・副作用の臨床評価システムを構築した。今年度新たに、鎮痛薬効果を定量化するプロトコールが確立した。プロトコールは以下の通りである。下顎骨切り手術を受ける患者において、導入時のオピオイド投与の前後に痛み感受性試験を行う。痛み感受性試験は、氷水に指をつけて、痛みを感じるまでの時間を測定する。手術後は、患者が自分自身で鎮痛薬を投与することができる PCA (Patient Controlled Analgesia) ポンプによって鎮痛を行う。術後、

3 時間後と 24 時間後に、Visual Analog Scales (VASs) を用いてモルヒネ鎮痛効果の評価を行うと共に、嘔気、眠気、呼吸抑制などのオピオイドの副作用の重度を調査する。このプロトコールを用いることで、健常者におけるオピオイド鎮痛効果を定量的に測定することができる。また、患者への負担および医療関係者への過度の負担をさけることができ、効率的かつ的確に鎮痛薬作用強度を評価するシステムが確立した。なお、この研究計画は協力病院 (東京歯科大学) で倫理審査承認を受け、既に研究を実施している。

項目 3: 上記の他にも、2 つの協力病院 (東京大学医科学研究所附属病院、東邦大学医学部付属佐倉病院) において研究実施の倫理審査承認が得られた。これらの病院と連携して、開腹手術あるいは下顎骨切り手術を受けた患者に研究協力の可能性を打診し、既に 100 名以上の患者から口腔粘膜または末梢血の提供を受けた。これらのサンプルに関して、連鎖不平衡ブロックを代表する 3 つの μ OR 遺伝子多型の判定を行った。また、これらの多型と、既に提供された約 50 名の診療データとの相関を解析し、1 つの多型において鎮痛薬使用量との相関の可能性を見出した。なお、残りの診療データは近々提供される予定である。

項目 4: 本研究の最終段階である検査キットの開発準備には、特許出願や企業等との連携が必要である。前年度、本研究成果をもとに、「 μ OR 遺伝子多型の解析により薬物感受性を評価する方法」について出願した特許に関

して、今年度は外国出願の準備のためのPCT出願を行った。また、福祉医療器具関連会社と共同研究契約を締結し、迅速で安価な検査キットの開発を開始した。

D. 考察

<ヒト μ OR遺伝子構造の同定>

μ OR遺伝子構造は、3'末端部以外は明らかになっていたが、この部分が不明であったために、全貌がつかめない状況であった。今回、3'末端が同定されたことにより、遺伝子構造の全貌が明らかになり、前年度までに同定した約100箇所の遺伝子多型が、エクソンに存在するのかがイントロンに存在するのかがはじめて明らかになった。3'末端部の同定は、ヒト μ OR遺伝子多型の解析を行う上で、極めて重要な発見である。

<新規プロトコールの作成>

当該年度の研究によって、健常者に対する鎮痛薬効果を定量的に測定する方法が確立した。癌性疼痛や手術による痛みは、痛み自体が同じではないので、正確な鎮痛薬効果を測定することは不可能である。健常者に一定の痛みを与えて、鎮痛薬の効果を測定することは、この観点から理想的である。しかし、オピオイド性鎮痛薬は麻薬に指定されており、健常者に投与することは倫理的にもきわめて難しい。今回確立したプロトコールでは、下顎骨切り手術という健常者が受ける形成外科手術を対象とすることで、健常者における鎮痛効果の測定がはじめて可能になった。また、患者が痛いときに自分で鎮痛薬を投与できるPCAポンプを導入すること

で、より良い疼痛治療ができるとともに、定量的に鎮痛効果を測定することが可能になった。今回のプロトコールの確立により、鎮痛効果の個人差をより正確に評価することができるようになった。

<遺伝子多型と診療データとの相関関係>

今回、50例もの疼痛治療患者において遺伝子多型と鎮痛効果との相関が解析された。今まで、数例での相関の検討はなされていたが、今回ほどの規模での実施は世界で初めてである。しかし、遺伝子多型解析にはより多くの患者の協力が必要であり、今後、現在未入手の診療データでの解析や、新たな協力者を募る必要がある。ただし、十分な倫理的配慮も必要であることから、データ収集には長時間を要すると考えられる。

<研究成果の社会還元>

本研究の成果は、 μ OR遺伝子多型の解析によって薬物感受性を評価できる可能性を示唆している。この発明は、個々人の μ OR遺伝子多型を調べることにより、その人の薬物に対する感受性を予測する方法であるといえる。昨年度の国内特許出願に続き、今年度はPCT出願を行ったので、今後世界でこの方法を実施する準備が進んだと考えられる。また、企業との連携が構築されたので、研究成果を広く社会に還元するための道筋ができたと考えられる。

E. 結論

当該年度は、3年間の最終年度として、当初の計画通り研究を行った。前年度までに同定した100箇所以上のヒト μ OR遺伝子多型に関して4つの連鎖不平衡ブロックを発見し、その代表

となる多型の一つが疼痛治療患者での診療データと相関する可能性があることを見出した。また、 μ OR遺伝子の3'末端を同定し、今後の μ OR遺伝子多型解析に必要な知見を得た。さらに、特許出願を進めて企業との連携も確立し、遺伝子検査キットの開発準備も開始した。従って、テーラーメイドモルヒネ治療に向けて計画通り着実に研究が進んだ。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) 原著

1. Ikeda K, Ide S, Han W, Hayashida M, Uhl GR, Sora I (2004) How individual sensitivity to opiates can be predicted by gene analyses. *Trends Pharmacol Sci* in press
2. Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K (2004) Effects of interferon-alpha on cloned opioid receptors expressed in *Xenopus oocytes*. *Life Sciences* 76:407-415
3. Yamamoto H, Imai K, Takamatsu Y, Kamegaya E, Shen HW, Hagino Y, Kobayashi H, Hara Y, Shimada K, Yamamoto T, Sora I, Koga H, Ikeda K (2004) Methamphetamine modulation of gene expression in the brain: analysis using customized cDNA microarray system with the mouse homologues of KIAA genes. *Mol Brain Res* in press
4. Yamamoto T, Nishizaki I, Nukada T, Kamegaya E, Furuya S, Hirabayashi Y, Ikeda K, Hata H, Kobayashi H, Sora I, Yamamoto H (2004) Functional identification of ASCT1 neutral amino acid transporter as the predominant system for the uptake of L-serine in rat neurons in primary culture. *Neurosci Res* 49:101-111.
5. Shen HW, Hagino Y, Kobayashi H, Shinohara-Tanaka K, Ikeda K, Yamamoto H, Yamamoto T, Lesch KP, Murphy DL, Hall SF, Uhl GR, Sora I (2004) Regional differences in extracellular dopamine and serotonin assessed by in vivo microdialysis in mice lacking dopamine and/or serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology* 29(10):1790-1799
6. Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K (2004) Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K^+ channels by various antidepressant drugs. *Neuropsychopharmacology* 29:1841-1851
7. Ide S, Minami M, Satoh M, Uhl GR, Sora I, Ikeda K (2004) Buprenorphine antinociception is abolished, but naloxone-sensitive reward is retained, in mu-opioid receptor knockout mice. *Neuropsychopharmacology* 29:1656-1663
8. Takimoto T, Terayama H, Waga C, Okayama T, Ikeda K, Fukunishi I, Iwahashi K (2005) Cholecystokinin (CCK) and the CCKA receptor gene polymorphism, and smoking behavior. *Psychiatry Res* 133:123-128
9. Yamamoto H, Imai K, Takamatsu Y, Kamegaya E, Hara Y, Shimada K,

Yamamoto T, Shen HW, Hagino Y, Kobayashi H, Ide S, Sora I, Koga H, Ikeda K (2004) Changes in expression of the mouse homologues of KIAA genes after subchronic methamphetamine treatment. *Ann N Y Acad Sci* 1025:92-101

10. Han W, Ide S, Sora I, Yamamoto H, Ikeda K (2004) A possible genetic mechanism underlying individual and interstrain differences in opioid actions: focus on the mu opioid receptor gene. *Ann N Y Acad Sci* 1026:370-375

11. Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K (2004) Modulators of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels: potentially therapeutic agents for addictive drug users. *Ann N Y Acad Sci* 1025:590-594

12. Ide S, Kobayashi H, Tanaka K, Ujike H, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Ikeda K, Sora I (2004) Gene polymorphisms of the mu opioid receptor in methamphetamine abusers. *Ann N Y Acad Sci* 1025:316-324

13. Hironaka N, Ikeda K, Sora I, Uhl GR, Niki H (2004) Food-reinforced operant behavior in dopamine transporter knockout mice: enhanced resistance to extinction. *Ann N Y Acad Sci* 1025:140-145

14. Kobayashi H, Ide S, Hasegawa J, Ujike H, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Shen HW, Ikeda K, Sora I (2004) Study of association between alpha-synuclein gene polymorphism and methamphetamine psychosis/dependence, *Ann N Y Acad Sci*

1025:325-334

(2) 著書

なし

(3) 総説

1. 池田和隆, 山本秀子 (2005) アルコールと麻薬と覚せい剤. *生体の科学* 56(1):45-50
2. 井手聡一郎, 南雅文, 佐藤公道, 曾良一郎, 池田和隆 (2005) 報酬効果と鎮痛効果の異なる作用機序. *日本薬理学雑誌* 125:11-15
3. 池田和隆, 高松幸雄 (2004) 遺伝子と行動: 遺伝子変異マウスの情動行動. *Behavioral Science Research* 43(2):89-95.
4. 池田和隆, 高橋雄大, 高松幸雄, 曾良一郎 (2004) 快情動発現におけるオピオイドシステムの役割: ドーパミンシステムとの比較. In: オピオイド研究の進歩と展望 (鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会編), pp149-154. 厚木: ネオメディカル.
5. 池田和隆, 山本秀子, 高松幸雄, 原口彩子, 梅野充, 妹尾栄一 (2004) 覚せい剤依存治療に向けた新展開. *精神医学* 46:893-898

2. 学会発表

(1) 特別講演、シンポジウム

1. 池田和隆 (2004) 精神疾患病態メカニズムのモデル動物を用いた解析 [講演] 浜松医科大学精神科医局セミナー, 浜松医科大学, 浜松 [2004/11/29].
2. 池田和隆.(2005) 快情動の薬理学 [講義] 東京農業大学大学院バイオサイエンス専攻講

義, 東京農業大学大学院, 東京 [2005/01/25].

3. 池田和隆 (2005) 第 14 回神経行動薬理若手研究者の集い一般講演5 [座長] 第 14 回神経行動薬理若手研究者の集い, 横浜市教育会館, 横浜 [2005/03/21]

(2) 国際学会

1. Sora I, Watanabe H, Hata H, Ide S, Ikeda K, Takahashi M, Yamamuro M, Hall FS, Uhl GR (2004) Opiate analgesia and side effects in mu opioid receptor knockout mice. 11th International Pain Clinic World Society of Pain Clinicians, Tokyo [2004/07/11].
2. Ide S, Kobayashi H, Hasegawa J, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Iwata N, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Ujike H, Iwahashi K, Itokawa M, Arinami T, Ishiguro H, Ikeda K, Sora I (2004) Polymorphisms in the mu-opioid receptor gene associated with methamphetamine psychosis and alcoholism. The 35th meeting of the International Narcotics Research Conference, Kyoto, Japan [2004/07/19].
3. Kobayashi H, Ide S, Hasegawa J, Naka M, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Iwata N, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Ujike H, Ikeda K, Itokawa M, Sora I (2004) No association between the kappa opioid gene polymorphisms and methamphetamine abuse/psychosis in Japan. The 35th meeting of the International Narcotics Research Conference, Kyoto, Japan [2004/07/19].
4. Han W, Hata H, Imbe H, Liu QR, Takamatsu Y, Murphy NP, Senba E, Uhl GR,

Sora I, Ikeda K (2004) Increased appetite and body weight in mice lacking mu opioid receptors The 35th meeting of the International Narcotics Research Conference, Kyoto, Japan [2004/07/19].

5. Sora I, Kobayashi H, Ikeda K, Ujike H, Ide S (2004) Opioid gene variants in human individuals. The 35th meeting of the International Narcotics Research Conference, Kyoto, Japan [2004/07/20].

6. Yamamoto H, Imai K, Takamatsu Y, Kamegaya E, Kisida M, Hagino Y, Hara Y, Shimada K, Han W, Saito M, Yamamoto T, Sora I, Koga H, Ikeda K (2004) Methamphetamine Modulation of gene expression in the brain: analysis using customized cDNA array system with the mouse homologues of KIAA genes Society For Neuroscience 34TH Annual Meeting, San Diego, USA [2004/10/22].

7. Han W, Hata H, Takahashi T, Takamatsu Y, Yamamoto H, Uhl GR, Sora I, Ikeda K (2004) Characterization of the 3'-untranslated region of the mouse mu opioid receptor gene: insertion of an intracisternal A particle (IAP) sequence in CXBK mice. The Society for Neuroscience (SFN) 34th Annual Meeting, San Diego, USA [2004/10/23].

8. Ide S, Minami M, Satoh M, Uhl GR, Sora I, Ikeda K (2004) Buprenorphine antinociception is abolished, but naloxone-sensitive reward is retained, in mu-opioid reseptor knockout mice. The Society for Neuroscience (SFN) 34th Annual

- Meeting, San Diego, USA [2004/10/23].
9. Shen HW, Hagino Y, Kobayashi H, Ikeda K, Lesch KP, Murphy DL, Hall FS, Uhl GR, Sora I (2004) Effects of local or systemic cocaine on extracellular dopamine and serotonin in mice lacking dopamine and/or serotonin transporter. The Society for Neuroscience (SFN) 34th Annual Meeting, San Diego, USA [2004/10/23].
10. Yamamoto T, Takuma H, Takeuchi S, Furuya S, Hirabayashi Y, Watanabe M, Ikeda K, Nukada T, Yamamoto H (2004) Developmental change in glycosylated forms of neutral amino acid transporter ASCT1 in rat brain Society for Neuroscience, San Diego, USA [2004/10/25].
11. Ogai Y, Haraguchi A, Kondo A, Ohara M, Umeno M, Kikumoto H, Hori T, Komiyama T, Kato R, Aso K, Asukai N, Ikeda K, Senoo E (2004) Reliability and Validity of the Craving Index for Japanese Drug Abusers The 18th World Congress of the World Association for Social Psychiatry Kobe [2004/10/25].
12. Senoo E, Ohara M, Ogai Y, Haraguchi A, Kondo A, Umeno M, Kikumoto H, Hori T, Komiyama T, Kato R, Wada K, Saitoh S, Aso K, Asukai N, Ikeda K. (2004) Reliability and Validity of the Japanese version of the Addiction Severity Index. The 18th World Congress of the World Association for Social Psychiatry. Kobe [2004/10/25].
13. Han W, Kasai S, Ide S, Hasegawa J, Sora I, Ikeda K (2004) Identification of the 3'end of the human mu opioid receptor mRNA and comparison of human and mouse 3'-untranslated regions かずさ DNA 研究所開所 10 周年記念国際ワークショップ, 木更津 [2004/10/29].
14. Yamamoto H, Takamatsu Y, Imai K, Kamegaya E, Kishida M, Hagino Y, Hara Y, Shimada K Yamamoto T, Saito M, Han W, Sora I, Koga H, Ikeda K (2004) Chronic psychostimulant treatment induces stable changes in some gene expressions in a region specific manner かずさ DNA 研究所開所 10 周年記念国際ワークショップ, 木更津 [2004/10/30].
- (1) 一般学会
1. Sora I, Shen H, Ikeda K (2004) Transgenic animal models for behavioral analysis of emotion. 第 81 回日本生理学会大会, 札幌 [2004/06/03].
2. 山本秀子, 額田敏秀, 山国徹, 池田和隆, 山本敏文 (2004) 抗うつ薬の結合部位のひとつであるシグマ受容体の生理的機能. 第 23 回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会, 群馬県吾妻郡嬭恋村 [2004/06/10].
3. 曾良一郎, 渡邊秀和, 畑春実, 井手聡一郎, 池田和隆, 高橋雅彦, 山室誠 (2004) mu オピオイド受容体 KO マウスにおけるモルヒネ類の鎮痛効果と副作用. 日本ペインクリニック学会第 38 回大会, 東京 [2004/7/15].
4. 沈昊偉, 小林秀昭, 萩野洋子, 小原可久, 山下元康, 福島攝, 山本敏文, 山本秀子, 沼地陽太郎, 池田和隆, 曾良一郎 (2004) 前頭前野皮質における SSRI による細胞外ドーパミン濃

- 度増加のメカニズム. 第 34 回日本神経精神薬理学会, 東京 [2004/07/22].
5. 山本秀子, 亀ヶ谷悦子, 萩野洋子, 池田和隆, 山本敏文, 小林秀昭, 沼知陽太郎, 竹島多賀夫, 曾良一郎 (2004) シナプス小胞モノアミントランスポーター完全欠損によるドーパミントランスポーターの抑制的調節. 第 34 回日本神経精神薬理学会, 東京 [2004/07/22].
6. 高松幸雄, 高橋雄大, 萩野洋子, 山本秀子, 猪子香代, Uhl GR, 曾良一郎, 池田和隆 (2004) ドパミントランスポーター欠損マウス活動量に与える methylphenidate の 2 面的効果. 第 34 回日本神経精神薬理学会, 東京 [2004/07/22].
7. 福島攝, 沈昊偉, 山下元康, 近江香予, 萩野洋子, 池田和隆, 沼知陽太郎, 小林秀昭, 曾良一郎 (2004) ADHD モデルとしてのモノアミントランスポーター欠損マウスに対するモノアミン取り込み阻害剤の作用機序. 第 34 回日本神経精神薬理学会, 東京 [2004/07/22].
8. 山下元康, 小林秀昭, 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 (2004) モノアミントランスポーター欠損マウスのプレパルスインhibitionへの D2 受容体阻害薬 raclopride の影響. 第 34 回日本神経精神薬理学会, 東京 [2004/07/22].
9. 井手聡一郎, 小林秀昭, 氏家寛, 長谷川準子, 田中(篠原)慶子, 仲真樹, 畑春美, 池田和隆, 糸川昌成, 曾良一郎 (2004) mu オピオイド受容体遺伝子多型解析と統合失調症. 第 34 回日本神経精神薬理学会, 東京 [2004/07/22].
10. 小林秀昭, 井手聡一郎, 長谷川準子, 氏家寛, 尾崎紀夫, 関根吉統, 稲田俊也, 原野陸生, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 伊豫雅臣, 岩田仲生, 岩橋和彦, 糸川昌成, 池田和隆, 曾良一郎 (2004) メタンファタミン依存とオピオイド関連受容体遺伝子多型に関する相関研究. 第 34 回日本神経精神薬理学会, 東京 [2004/07/22].
11. 大谷保和, 原口彩子, 相模あゆみ, 大原美知子, 梅野充, 菊本弘次, 堀達, 小宮山徳太郎, 加藤力, 飛鳥井望, 池田和隆, 妹尾栄一 (2004) 嗜癖重症度指標日本語版 (Addiction Severity Index-Japanese version: ASI-J) の信頼性・妥当性の検討. 第 34 回日本神経精神薬理学会, 東京 [2004/07/22].
12. 原口彩子, 大谷保和, 相模あゆみ, 大原美知子, 梅野充, 菊本弘次, 堀達, 小宮山徳太郎, 加藤力, 飛鳥井望, 池田和隆, 妹尾栄一 (2004) 薬物渴望感質問紙 (Stimulants Craving Questionnaire: SCQ) の開発. 第 34 回日本神経精神薬理学会, 東京 [2004/07/22].
13. 沈昊偉, 小林秀昭, 萩野洋子, 小原可久, 山下元康, 福島攝, 山本敏文, 山本秀子, 沼知陽太郎, 池田和隆, 曾良一郎 (2004) コカインの分子作用機序におけるモノアミントランスポーターの役割. 第 34 回日本神経精神薬理学会, 東京 [2004/07/23].
14. 池田和隆, 高松幸雄, 山本秀子, 萩野洋子, 曾良一郎, 大谷保和, 原口彩子, 相模あゆみ, 大原美知子, 梅野充, 菊本弘次, 堀達, 小宮山徳太郎, 加藤力, 飛鳥井望, 妹尾栄一 (2004) 覚せい剤依存における渴望感制御の重要性. 第 34 回日本神経精神薬理学会, 東京

[2004/07/23].

15. 沼知陽太郎, 小原可久, 小林秀昭, 山下元康, 福島攝, 近江香予, 畑春実, 渡邊秀和, 上野太郎, 矢野板信裕, 沈昊偉, 山本秀子, 池田和隆, 曾良一郎 (2004) メタンフェタミン神経毒性、体温変化におけるモノアミン神経伝達の関与. 第 34 回日本神経精神薬理学会, 東京 [2004/07/23].

16. 山本秀子, 亀ヶ谷悦子, 萩野洋子, 池田和隆, 山本敏文, 岸田真紀子, 沼知陽太郎, 竹島多賀夫, Uhl GR, 曾良一郎 (2004) Inhibitory regulation of plasma dopamine transporter activity by complete knockout of vesicular monoamine transporter-2 (VMAT-2). 第 47 回日本神経化学学会大会, 大阪 [2004/09/21].

17. 山本敏文, 宅間仁志, 竹内紗貴子, 古屋茂樹, 平林義雄, 渡辺雅彦, 池田和隆, 額田敏秀, 山本秀子 (2004) Regional differences on glycosylation of neutral amino acid transporter ASCT1 in rat brain. 第 47 回日本神経化学学会大会, 大阪 [2004/09/21].

18. 小林秀昭, 沈昊偉, 萩野洋子, 仲真樹, 近江香予, 池田和隆, 沼知陽太郎, 曾良一郎 (2004) Regulation of extra-cellular monoamine by cognate monoamine transporter. 第 27 回日本神経科学大会, 大阪 [2004/09/21].

19. 小林徹, 鷺山和雄, 池田和隆 (2004) Inhibition of GIRK channels by various antidepressants. 第 47 回日本神経化学学会大会, 大阪 [2004/09/22].

20. 池田和隆, 高松幸雄, 山本秀子, 猪子香代, 曾良一郎 (2004) Molecular and

neurobiological study on attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). 第 27 回日本神経科学大会, 大阪 [2004/09/23].

21. 井手聡一郎, 小林秀昭, 長谷川準子, 氏家寛, 関根吉統, 尾崎紀夫, 稲田俊也, 原野睦生, 岩田仲生, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 伊豫雅臣, 岩橋和彦, 糸川昌成, 有波忠雄, 石黒浩毅, 池田和隆, 曾良一郎 (2004) ミューオピオイド受容体遺伝子多型と覚醒剤精神病、統合失調症ならびにアルコール依存症との相関解析. 第 106 回日本薬理学会近畿部会, 京都 [2004/11/05].

22. 池田和隆, 高松幸雄, 高橋雄大, 萩野洋子, 中本百合江, 吉井光信, 小林徹, 山本秀子, Uhl GR, 曾良一郎 (2004) 発達障害モデルの動物の行動薬理解析による病態解明と治療薬の開発. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「発達障害の病態解明に基づいた治療法の開発に関する研究」平成 16 年度研究発表会, 小平 [2004/11/26].

23. 池田和隆, 大谷保和, 原口彩子, 近藤あゆみ, 高松幸雄, 山本秀子, 萩野洋子, 笠井慎也, 曾良一郎, 妹尾栄一 (2005) 薬物依存重症度評価法の構築と候補治療薬の探索. 厚生労働科学研究費補助金「依存性薬物および未規制薬物による神経毒性と精神病の発現機序に関する研究」平成 16 年度研究成果報告会, 名古屋 [2005/02/22].

24. 井手聡一郎, 南雅文, 佐藤公道, Uhl GR, 石原熊寿, 曾良一郎, 池田和隆 (2005) ミューオピオイド受容体遺伝子欠損マウスを用いたブプレノルフィンの鎮痛・報酬効果の解析. 第

8回ニコチン・薬物依存研究フォーラム学術年会, 名古屋 [2005/03/18].

25. 山本秀子, 亀ヶ谷悦子, 高松幸雄, 萩野洋子, 山本敏文, 今井一英, 島田希代, 古閑比佐志, 池田和隆 (2005) 覚せい剤依存モデルマウス脳の長期断薬後も継続する遺伝子発現変化. 第8回ニコチン・薬物依存研究フォーラム学術年会, 名古屋 [2005/03/18]

26. 井手聡一郎, 小林秀昭, 長谷川準子, 氏家寛, 関根良統, 尾崎紀夫, 稲田俊也, 原野睦生, 岩田仲生, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 伊豫雅臣, 岩橋和彦, 糸川昌成, 有波忠雄, 石黒浩毅, 池田和隆, 曾良一郎 (2005) ミューオピオイド受容体遺伝子多型と覚醒剤精神病、統合失調症ならびにアルコール依存症との相関解析. 第14回神経行動薬理若手研究者の集い, 横浜 [2005/03/21].

27. 井手聡一郎, 南雅文, 佐藤公道, Uhl GR, 石原熊寿, 曾良一郎, 池田和隆 (2005) ミューオピオイド受容体遺伝子欠損マウスを用いたブプレノルフィンとトラマドールの鎮痛・報酬効果の解析. 第78回日本薬理学会年会, 横浜 [2005/03/22].

2. 池田和隆, 井手聡一郎, 曾良一郎 (2005) ミューオピオイド受容体遺伝子解析による薬物感受性の評価方法 [PCT 出願] [2005/03/31]

1. 実用新案登録

なし

2. その他

特記すべきことなし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

1. 池田和隆, 井手聡一郎, 曾良一郎 (2004) ミューオピオイド受容体遺伝子解析による薬物感受性の評価方法 [出願] 特許庁, 特願2004-106136 [2004/03/31]

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文のタイトル	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
池田和隆, 高橋雄大, 高松幸雄, 曾良一郎	快情動発現におけるオピオイドシステムの役割: ドーパミンシステムとの比較	鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会	オピオイド研究の進歩と展望	ネオメディカル	厚木	2004	149-154

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K.	Effects of interferon- α on cloned opioid receptors expressed in <i>Xenopus</i> oocytes.	Life Sciences	76	407-415	2004
Yamamoto T, Nishizaki I, Nukada T, Kamegaya E, Furuya S, Hirabayashi Y, Ikeda K, Hata H, Kobayashi H, Sora I, Yamamoto H.	Functional identification of ASCT1 neutral amino acid transporter as the predominant system for the uptake of L-serine in rat neurons in primary culture.	Neurosci Res	49	101-111	2004
Shen HW, Hagino Y, Kobayashi H, Shinohara-Tanaka K, Ikeda K, Yamamoto H, Yamamoto T, Lesch KP, Murphy DL, Hall SP, Uhl, GR, Sora I.	Regional differences in extracellular dopamine and serotonin assessed by in vivo microdialysis in mice lacking dopamine and/or serotonin transporters.	Neuropsychopharmacology	29(10)	1790-1799	2004
Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K.	Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K ⁺ channels by various antidepressant drugs.	Neuropsychopharmacology	29	1841-1851	2004
Ide S, Minami M, Satoh M, Uhl GR, Sora I, Ikeda K.	Buprenorphine antinociception is abolished, but naloxone-sensitive reward is retained, in μ -opioid receptor knockout mice.	Neuropsychopharmacology	29	1656-1663	2004
Takimoto T, Terayama H, Waga C, Okayama T, Ikeda K, Fukunishi I, Iwahashi K.	Cholecystokinin (CCK) and the CCKA receptor gene polymorphism, and smoking behavior.	Psychiatry Res	133	123-128	2005
Yamamoto H, Imai K, Takametsu Y, Kamegaya E, Hara Y, Shimada K, Yamamoto T, Shen HW, Hagino Y, Kobayashi H, Ide S, Sora I, Koga H, Ikeda K.	Changes in expression of the mouse homologues of KIAA genes after subchronic methamphetamine treatment	Ann N Y Acad Sci	1025	92-101	2004
Han W, Ide S, Sora I, Yamamoto H, Ikeda K.	A possible genetic mechanism underlying individual and interstrain differences in opioid actions: focus on the μ opioid receptor gene	Ann N Y Acad Sci	1026	370-375	2004
Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K.	Modulators of G protein-activated inwardly rectifying K ⁺ channels: potentially therapeutic agents for addictive drug users.	Ann N Y Acad Sci	1025	590-594	2004
Ide S, Kobayashi H, Tanaka K, Ujike H, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, 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	1025	316-324	2004
Hironaka N, Ikeda K, Sora I, Uhl, GR, Niki H.	Food-reinforced operant behavior in dopamine transporter knockout mice: enhanced resistance to extinction.	Ann N Y Acad Sci	1025	140-145	2004
Kobayashi H, Ide S, Hasegawa J, Ujike H, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Shen HW, Ikeda K, Sora I.	Study of association between α -synuclein gene polymorphism and methamphetamine psychosis/dependence.	Ann N Y Acad Sci	1025	325-334	2004
池田和隆, 山本秀子	アルコールと麻薬と覚せい剤	生体の科学	56(1)	45-50	2005
井手聡一郎, 南雅文, 佐藤公道, 曾良一郎, 池田和隆	報酬効果と鎮痛効果の異なる作用機序	日本薬理学雑誌	125	11-15	2005
池田和隆, 高松幸雄	遺伝子と行動: 遺伝子変異マウスの情動行動.	Behavioral Science Research	43(2)	89-95	2004
池田和隆, 山本秀子, 高松幸雄, 原口彩子, 梅野亮, 妹尾栄一	覚せい剤依存治療に向けた新展開	精神医学	46	893-898	2004

III. 研究成果の刊行物・別刷

快情動発現における オピオイドシステムの役割

—ドーパミンシステムとの比較—

池田 和隆* 高橋 雄大* 高松 幸雄* 曾良 一郎*.**

1 はじめに

オピオイドは強い鎮痛作用を有し、古くより疼痛治療に用いられてきた。現在でも広く臨床現場で用いられており、ペインコントロールの重要性が認知されてきた今日では、その使用量はますます増加している。鎮痛作用のメカニズムに関する研究も盛んに行われており、多くのことが解明されてきた。一方、オピオイドは鎮痛作用だけではなく、情動にも大きな影響を与える。モルヒネ、ヘロインに代表されるオピオイドが、強い報酬効果を有する依存性薬物であることはよく知られており研究がなされてきたが、そのメカニズムは必ずしもよくわかっていない。オピオイドシステムはドーパミンシステムを制御することによって快情動を発現させることを支持する実験結果がある一方、ドーパミンシステムとは独立したメカニズムである可能性を示唆する実験結果もあり、定まっていない。本総説では、オピオイドシステムによる快情動発現メカニズムについて、ドーパミンシステムとの関連を中心に、筆者らの最近の研究成果を交えて概説したい。

2 オピオイドシステムと快情動発現

オピオイドが生体内の極微量で特異的な受容体に作用することは1973年にSnyderらによって報告された¹⁾。その後、モルヒネやヘロインと類似の作用を持つエンドルフィン、

*財団法人東京都医学研究機構東京都精神医学総合研究所分子精神医学研究部門
**東北大学大学院医学系研究科神経科学講座精神神経生物学分野

エンケファリンなどのオピオイドペプチドが生体内に存在することが明らかになった²⁾。リガンドと受容体を備えたオピオイドシステムが生体内に形成されていることから、オピオイドの作用は、薬物による特殊な現象だけではなく、生理的な鎮痛や快情動を作り出していると考えられる。長年の薬理的な解析、および近年の遺伝子欠損マウスを用いた解析により、モルヒネやヘロインの報酬効果では μ オピオイド受容体が中心的な役割を果たしていることが明らかになっている³⁻⁶⁾。しかも、非選択的オピオイド拮抗薬であるナロキソンは野生型マウスでは嫌悪作用を持つものに対して、 μ オピオイド受容体欠損マウスではこの作用を持たないことから⁷⁾、通常の状態では内在性のオピオイドペプチドが μ オピオイド受容体に作用して情動に影響していることが考えられる。また、 κ オピオイド受容体は逆に嫌悪を引き起こすことが知られており⁸⁾、 δ オピオイド受容体欠損マウスは動物のうつ様行動を示すことから感情障害との関係が注目されている⁹⁾。さらに、最近我々はオピオイドの鎮痛効果と報酬効果の分子メカニズムが異なることを示唆する実験結果を得た¹⁰⁾。部分的オピオイド作動薬であるブプレノルフィンの鎮痛効果は μ オピオイド受容体欠損マウスでは消失していたが、ブプレノルフィンの報酬効果はこの欠損マウスにおいても残存しており、その報酬効果は非選択的オピオイド拮抗薬前処置により消失した。 δ オピオイド受容体作動薬や κ オピオイド受容体作動薬の鎮痛効果が、 μ オピオイド受容体欠損マウスや μ オピオイド受容体の発現量が減少しているCXBKマウスで減弱していることから¹¹⁻¹⁴⁾、オピオイドの鎮痛効果では μ オピオイド受容体が中心的役割を担っていると考えられる。これに対して、オピオイドの報酬効果は、 μ オピオイド受容体欠損時でも他のオピオイド受容体によって担われうると考えられる。このようにオピオイドによる快情動発現のオピオイドシステム内のメカニズムは解明されつつあるが、他のシステムとの関係は不明な点が多く、様々な仮説が唱えられている¹⁵⁾。

3 ドーパミンシステムと快情動

脳の電気刺激により快情動が発現することが1954年にOldsとMilnerによって示された¹⁶⁾。電気刺激によって強い快情動が引き起こされ、動物が自分で自分の脳を刺激する現象（脳内自己刺激；ICSS: Intracranial self-stimulation；図1）が現れる脳領域は、腹側被蓋野、外側視床下部、側坐核、前頭前野などであり、カテコラミン神経系の支配領域である。実際、6-hydroxydopamine (6-OHDA) によってこれらカテコラミン神経細胞を破壊すると脳内自己刺激が起こらなくなる¹⁷⁾。また、快情動を引き起こす覚醒剤やコカイン

は、モノアミンの再取り込みを阻害して遊離モノアミン量を増加させる。その後、ノルアドレナリン神経の主要な起始核である青斑核を破壊しても脳内自己刺激が消失しないことや、ノルアドレナリン再取り込みを選択的に阻害する薬物には報酬効果がないことから、快情動発現を担うシステムはノルアドレナリン神経系ではないと考えられた。一方、もう一つのカテコラミンシステムであるドーパミンシステムに関しては、その起始核の一つである腹側被蓋野を6-OHDAによって選択的に破壊すると、脳内自己刺激もコカインの報酬効果も消失する^{18,19)}。また、強い脳内自己刺激が起こる脳領域は、Ungerstedtが組織蛍光法を用いて分類したA10神経に一致する²⁰⁾。A9神経が黒質を起始核として主に線条体に神経線維を伸ばしているドーパミン神経であるのに対して、A10神経は腹側被蓋野を起始核とし、側坐核や前頭前野に神経線維を伸ばしている。脳内自己刺激はA10神経のドーパミン放出を引き起こすことによってドーパミン信号を増強し、コカインはA10神経の終末でドーパミンの再取り込みを阻害することでこの終末でのドーパミン信号を増強して、それぞれ快情動を発現させると考えられる。電気刺激や薬物による報酬だけでなく自然報酬においてもA10神経が重要であることが示されている。Schultzらは、サルのア10神経の神経細胞の活動を測定し、報酬を得るときや報酬が期待できるときに、これらの神経細胞が相動して発火することを報告している²¹⁾。このような50年に渡る多くの実験から、A10神経が快情動発現において中心的役割を担うことが裏付けられている。

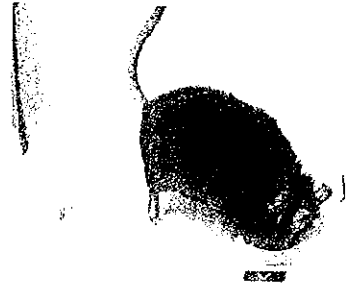


図1 脳内自己刺激試験

床にあいた穴をマウスが覗くと内側前脳束（外側視床下部）が電気刺激されるようにすると、マウスは高頻度に穴を覗いて自分で自分の脳を刺激する。

4 オピオイドによる快情動発現のメカニズム

Wiseは、覚醒剤やコカインだけでなく、ドーパミンシステムに作用する薬物以外の依存性物質（モルヒネ、エタノール、マリファナなど）もすべてA10神経を活性化することで報酬効果を発揮すると考えている²²⁾。一方、Steinらは、オピオイドペプチドを脳内に注入すると、脳内自己刺激が抑制されることを示し、オピオイドシステムとドーパミンシステムは異なるメカニズムによって快情動を発現させると考えている²³⁾。オピオイドは

欲求レベルを下げて満足感を引き起こすような快情動を作り出し、ドーパミンは欲求レベルを上げて興奮性の快情動を引き起こすという仮説を彼らは提唱している。最近我々は μ オピオイド受容体欠損マウスが正常マウスよりも亢進した脳内自己刺激を示すことを見いだしており、Steinらの仮説を強く支持する実験結果を得ている。野生型マウスおよび μ オピオイド受容体欠

損マウスの外側視床下部に刺激電極を植え込み、穴のぞき行動によって脳を刺激できるようにすると、野生型マウスの自己刺激頻度よりも μ オピオイド受容体欠損マウスの自己刺激頻度は有意に高かった。穴のぞき行動は能動的な行動であり、快情動ではなく衝動性や強迫性が高まることによって行動を引き起こした可能性が考えられるので、刺激領域に滞在すれば滞在時間に応じて受動的に刺激を得られるようにした脳内自己刺激試験（場所滞在法）も同時に行うことが望ましい²⁴⁾。場所滞在法においても μ オピオイド受容体欠損マウスが刺激領域により長く滞在したことから、このマウスでは脳内自己刺激が亢進していると結論づけられる。 μ オピオイド受容体は快情動を引き起こす分子であるが、ドーパミンシステムによる快情動発現に対してはむしろ抑制的な制御をしている可能性が考えられる。図2に示すとおり、オピオイドとドーパミンは、どちらも快情動を引き起こすが、快情動の種類が違っており、欲求レベルという観点からはむしろ逆の作用をもつのかも知れない。

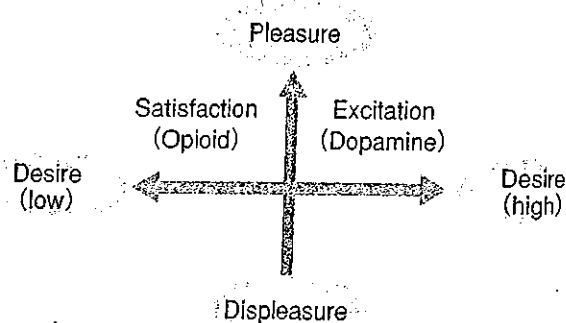


図2 多次元的快情動発現の可能性

快情動発現と欲求レベルとの関係に関する仮説。ドーパミンシステムは、欲求レベルを高め、興奮性の快情動を発現する。一方、オピオイドシステムは、欲求レベルを下げて、満足しリラックスするような快情動発現を担う。

5 おわりに

モルヒネ、ヘロインなどのオピオイド類が、覚醒剤、コカインなどのドーパミン神経亢進薬と並んで深刻な薬物依存問題を引き起こしていることから、オピオイドシステムとドーパミンシステムは2つの重要な生体内報酬システムであると考えられる。これらのシ