



精神障害治療の新展開\*

## 覚せい剤依存治療に向けた新展開\*\*

池田和隆<sup>1)</sup> 山本秀子 高松幸雄  
原口彩子 梅野 充<sup>2)</sup> 妹尾栄一<sup>3)</sup>

## Key words

Methamphetamine dependence, Craving, Conditioned Place Preference (CPP), Addiction Severity Index (ASI)

## はじめに

本稿では、まず覚せい剤乱用の現状とその治療の限界・問題点を説明し、幻覚・妄想などの精神病症状だけでなく依存の根本である渴望感を治療することが重要であることを論じる。次に、渴望感の基礎メカニズムや渴望感抑制薬の可能性に関する研究の進展を紹介する。また、依存患者の状態を正確に把握するためには依存重症度を客観的に評価するシステムが必要であるが、日本ではこのようなシステムの導入や開発が立ち後れていることを述べる。最後に、覚せい剤依存治療に向け

た筆者らの研究方針を紹介したい。

## 覚せい剤乱用の現状

アンフェタミン amphetamine 型精神刺激薬 (アンフェタミン, メタンフェタミン methamphetamine の他, MDMA: methylenedioxyamphetamine 類を含む) の乱用者は、現在、世界に 2,870 万人いると言われており、人類の 200 人に 1 人の計算になる<sup>17)</sup>。日本でも現在第 3 次乱用期であり、特に若年層への浸透が深刻化している。日本で乱用が問題となっている覚せい剤は主にメタンフェタミンであり、これは 1888 年に長井長義により発見された薬物である<sup>10)</sup>。

覚せい剤乱用は、乱用者本人の精神を蝕むだけでなく、乱用者による通り魔などの凶悪事件で他者が被害に遭い、暴力団の資金源になることで多くの犯罪の温床を作り出していることから、きわめて深刻な社会問題である。日本における 2001 年新受刑者 (28,469 人) の中で、覚せい剤取締法違反者が、男子の 24.4% (窃盗に次ぐ 2 位)、女子の 46.4% (1 位) を占めていること<sup>5)</sup> から、その問題の大きさが計り知れる。また、覚せい剤取締法違反者の半数が再犯者であることは、覚せい剤乱用者の更正がいかに難しいかを示している。覚せい剤乱用は、行政、医療、研究、司法などが一体となって、緊急に取り組むべき問題であ

2003 年 9 月 18 日受稿, 2004 年 1 月 9 日受理

\* 第 32 回精神研究シンポジウム (精神研創立 30 周年記念, 2003 年 7 月より)

\*\* New Approaches toward Treatment of Methamphetamine Dependence

1) 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 (〒156-8585 東京都世田谷区上北沢 2-1-8), IKEDA Kazutaka, YAMAMOTO Hideko, TAKAMATSU Yukio, HARAGUCHI Ayako: Department of Molecular Psychiatry, Tokyo Institute of Psychiatry, Tokyo, Japan

2) 東京都立松沢病院, UMENO Mitsuru: Tokyo Metropolitan Matsuzawa Hospital

3) 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・嗜癖行動研究部門, SENOO Eiichi: Department of Addictive Behavior Research, Tokyo Institute of Psychiatry

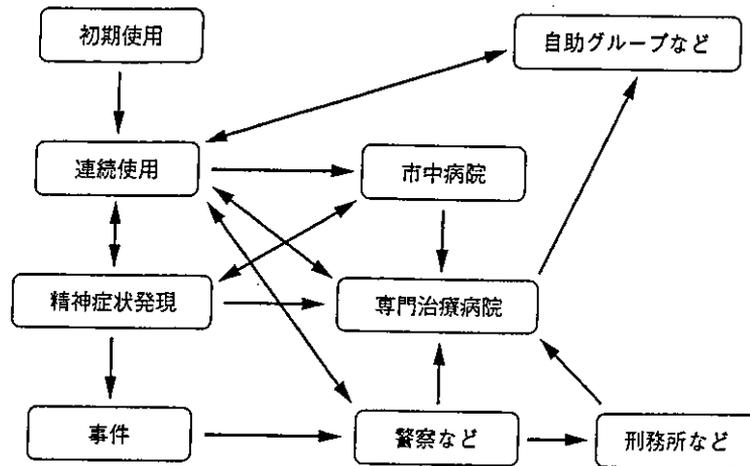


図1 覚せい剤乱用者のたどる典型的な流れ

る。

## 覚せい剤乱用者の症状

覚せい剤によって快感が引き起こされることが、覚せい剤依存の原因である。覚せい剤による快感は、他の依存性薬物による快感と同様、耐性が急速に形成されるので、継続使用によって1回の使用量が増えていく。覚せい剤乱用の場合は、アルコールやオピオイドの乱用と違い、精神依存に比べて身体依存は軽い、幻覚や妄想が発現しやすいという特徴を持つ。また、薬を止めていても急に「自然再燃」が起きて、幻覚・妄想などの精神病症状が現れたり、強い渴望感に襲われることがある。少量の覚せい剤で精神病症状が現れるようになる、逆耐性現象も特徴である。

## 覚せい剤依存治療の現状

このような覚せい剤乱用において、乱用者がたどる典型的な流れを図1に記す。まず、初めて使うと、ほとんどの人は連続使用するようになる。この段階で病院に行ったり、逮捕されることもあるが、幻覚や妄想などの精神病症状が出た後で病院に行く場合も多い。また、事件を引き起こして警察、刑務所に行く場合もある。覚せい剤依存では、依存患者が他の精神疾患患者に悪影響を与える心配や、医療スタッフの躊躇などのため、一般の市中病院での受入は限られたものとなっている。結果的に、松沢病院、下総療養所、武蔵病院

などの専門治療病院に患者が集中している。NA (Narcotics Anonymous) などの自助グループで回復することもあるが、多くの場合は通院・入院と再使用の繰り返しや、逮捕と連続使用の繰り返しであり、この状況から抜け出すことは難しい。

このような状況に対して、専門治療病院では患者が集中し過ぎており、十分な治療体制を整えるには至っていない。幻覚や妄想などの精神病症状の治療までは行えても、覚せい剤に対する渴望感ほとんど治療の対象とすることができない。刑務所においても「欲しさ」を抑える科学的な対策がとられているとは言えず、結果的に再犯率がきわめて高い。

覚せい剤依存治療における問題点を図2にまとめる。覚せい剤依存の問題は、行政や司法などと連携して対処しなければ解決できないものではあるが、精神医学の領域から貢献できることとしては、精神病症状中心の治療から、依存そのものである渴望感の治療にも目を向けていくことであろう。渴望感の治療は、再使用を抑え、再犯を抑えとえられる。現在は覚せい剤依存の治療薬は存在しないが<sup>9)</sup>、渴望感抑制薬の開発や渴望感治療の改善により、覚せい剤依存問題を根本から解決させることが強く望まれる。

## 渴望感の基礎メカニズムと渴望感抑制薬の可能性

覚せい剤の生体内標的は、主にモノアミントラ

ンスポーターとモノアミンオキシダーゼである<sup>1)</sup>。モノアミントランスポーターには 2 種類ある。1 つは、細胞膜上にあり、放出されたモノアミンの再取り込みを担うドーパミントランスポーター、セロトニントランスポーター、ノルエピネフrintランスポーターである。もう 1 つは、プレシナプスのシナプス小胞膜上にあって、モノアミンをシナプス小胞に貯蔵させるシナプス小胞モノアミントランスポーターである。覚せい剤は細胞膜上のモノアミントランスポーターに対しては、取り込みを逆流させ、シナプス小胞モノアミントランスポーターに対しては、その働きを阻害する。モノアミンオキシダーゼはプレシナプスにあり、モノアミンの代謝を担う。覚せい剤はこの酵素を阻害し、モノアミン神経伝達を亢進させる。

一方、脳内の快中枢は、1954 年にオルズとミルナーによって発見された脳内自己刺激によってその存在が明らかになった<sup>11)</sup>。その後の脳内自己刺激試験、薬物自己投与試験、モノアミン神経の組織学的解析などにより、A10 神経と呼ばれる腹側被蓋野から側坐核や前頭前野に至るドーパミン神経が重要であることが知られている<sup>6)</sup>。これらの知見から、覚せい剤が快感を引き起こすメカニズムとしては、覚せい剤がドーパミントランスポーターを逆流させることでシナプス間隙中のドーパミン濃度を上昇させ、ドーパミン神経伝達を亢進させるためだと考えられてきた。

しかし最近、ドーパミンシステムだけでなく、セロトニンシステムも覚せい剤による快感に深くかかわっている可能性が示唆されている。遺伝子組換え技術の進歩により、ドーパミントランスポーターを先天的に持たないマウスを作成することが可能になったが、このマウスでは、覚せい剤と類似の働きをするコカインに対して、明らかな嗜好性を示す<sup>12,16)</sup>。つまりドーパミントランスポーターがなくても、コカインによって快感が発現する。さらに、ドーパミントランスポーターに加えてセロトニントランスポーターも持たない 2 重欠損マウスでは、コカインの報酬効果は消失す

#### 覚せい剤依存治療の問題点

- ◆ 医療体制に対して過剰な患者数
- ◆ 幻覚や妄想の治療が中心
- ◆ 渴望感(欲しさ)を抑える治療はなされていない
- ◆ 渴望感(欲しさ)を抑える薬がない
- ◆ 依存が精神疾患という認識の低さ
- ◆ 一部の献身的医療関係者に依存した体制
- ◆ 症状把握が客観的でない
- ◆ 高い再使用率
- ◆ 製薬会社の依存治療薬開発意欲が低い
- ◆ 日本で治療システムを改善する必要がある



#### 〈医療領域からの貢献の可能性〉

精神症状中心の治療から依存の治療へ

図2 覚せい剤依存治療の問題点と精神医学領域での改善の可能性

る<sup>15)</sup>。このことから、おそらく覚せい剤の報酬効果においても、ドーパミンシステムだけではなく、セロトニンシステムも深く関与していると考えられる。従来、覚せい剤乱用に対してはドーパミン受容体拮抗薬が治療薬として用いられてきたが、今後セロトニン関連の治療薬が登場する可能性が考えられる。

さらに最近、アセチルコリンシステムと薬物依存との関係が注目されている。従来、アセチルコリンシステムは、記憶・学習と関連することが知られており、アセチルコリンの分解酵素であるコリンエステラーゼを阻害する塩酸ドネペジル(商品名:アリセプト Aricept)は、アルツハイマー病治療薬である<sup>4)</sup>。これに対し、中西らは、この薬物にモルヒネやコカインに対する嗜好性を抑える効果があることを、遺伝子導入などの先端的手法を用いることで示した<sup>3)</sup>。アセチルコリン神経伝達とドーパミン神経伝達が線条体においてバランスをとることにより運動制御がなされていることは知られていたが、側坐核におけるこのようなバランスによって報酬系が制御されている可能性が考えられる。塩酸ドネペジルは覚せい剤依存の

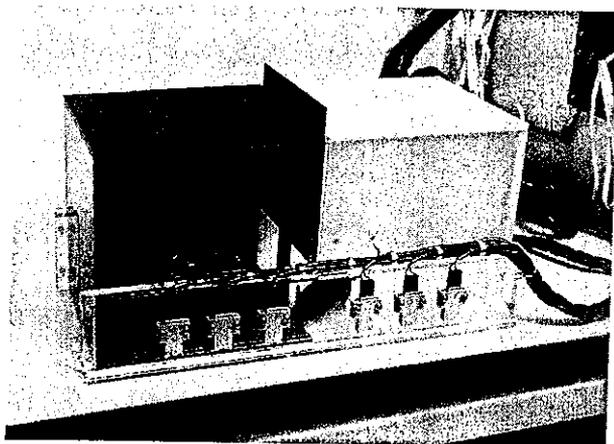


図3 薬物条件付け場所嗜好性試験実験装置。

治療薬となりうると期待される。

### 渴望感抑制薬の探索法

覚せい剤渴望感抑制薬の開発研究には、図3に示す薬物条件付け場所嗜好性試験(CPP; Conditioned Place Preference)が広く用いられている。この試験法では、2つあるいは3つの部屋よりなる実験装置を用いる。まず、動物が自由に部屋を行き来できるようにし、各部屋に滞在する時間を測定する。次の日に、覚せい剤を投与して1つの部屋に閉じこめ、その次の日に生理食塩水を投与してもう1つの部屋に閉じこめる、という一連の操作を2, 3回繰り返す、薬物と部屋とを条件付ける。条件付け終了後、再びどちらの部屋にも行き来できるようにして、各部屋に滞在する時間を測定する。覚せい剤のみで条件付けをすれば、条件付けられた部屋での滞在時間が延長する。条件付けの際や最終テスト日に候補治療薬を投与して、滞在時間延長が阻害されれば、この候補治療薬には渴望感抑制効果が期待できる。

さらに、遺伝子工学の進歩が著しい今日では、何万もの遺伝子の発現パターンを一度に解析できるジーンチップが登場しており、このような技術を覚せい剤依存のメカニズム解明に応用している例も多い<sup>14,19,20</sup>。将来的には、覚せい剤依存抑制候補薬の治療効果を、ジーンチップにより解析して、患者の症状に合わせた治療薬を開発することが可能になると期待される。

### 依存重症度評価システム

覚せい剤依存治療薬の効果を判定するなど、覚せい剤依存治療を改善するためには、依存患者の重症度を客観的に把握する必要がある。欧米では、嗜癮重症度指標(ASI; Addiction Severity Index)<sup>9)</sup>が普及しているのに対して、日本では医師の経験に依存している。東京都精神医学総合研究所では、早くから斉藤らがASIとその取扱書の日本語版を準備し、普及に努めてきたが<sup>13)</sup>、残念ながらほとんど臨床現場では用いられていない。

ASIは1980年にアメリカで作成された成人用評価指標であり、その後改訂を繰り返し、現在は第5版である<sup>7)</sup>。この指標は、包括的な評価システムであり、一般情報7、医学的状态11、雇用・生計状態24、アルコール・薬物使用27、法的状态30、家族・人間関係26、精神医学的状态26、の合計151からなる、患者への質問項目と面接者による評価項目で構成される。初回の面接では約1時間30分を要するが、再調査では、質問項目数が少ないことと患者の慣れにより約30分で終わる。特定の質問項目では、回答を特殊な計算式により数値化することができ、各領域のこの数値(コンポジットスコア)によって患者の状態をより定量的にとらえることができる。

ASIでの調査結果を患者ごとにまとめた例を図4に示す。欧米では、このようなASIの結果を基に、患者、医師、カウンセラーなどの関係者一同が相談することによって、その患者に合った治療プログラムを組み立てている。なお、英語版ASIはホームページ(<http://www.tresearch.org/instruments/instruments.htm>)から無償でダウンロードできる他、改訂した日本語版のASIとその取扱書などは、筆者らが希望者に無償で配布している。

患者の状態を多面的に把握する上でASIは優れているが、上記で問題となっている渴望感の把握に関しては、ASIだけでは不十分である。簡便な自己記入式検査である依存重症度尺度

コンボジット・スコア				患者 No50	
	1回目	2回目	3回目		
医学的問題	0.00	0.00			
雇用/生計	0.75	0.75			
アルコール使用	0.00	0.00			
薬物使用	0.84	0.65			
法的状態	0.56	0.34			
家族/人間関係	0.41	0.55			
精神医学	0.73	0.17			

特記事項					
月日	項目	問題事項	状態	寛解月日	
1/15	雇用/生計	風俗経験が長く、今後の就職が心配	継続		
1/15	薬物	定期的なスリップ。最終使用は12月半ば→断薬継続	変化		
1/15	薬物	独りでの時間が長く、欲しくなってしまう→過食へ	変化		
1/15	家族	子どもとの関係が不安定。虐待傾向あり	寛解	2/16	
1/15	精神医学的	薬を使ったときの希死念慮	寛解	2/16	
2/16	人間関係	対人関係におっくうになっている。自信のなさ	:	:	
:	:	:	:	:	
:	:	:	:	:	

図4 嗜癖重症度指標(ASI)での検討例

(SDS; Severity of Dependence Scale)<sup>2,18)</sup>が開発されているが、これも日本では普及していない。渴望感の把握には、日本の現状に合った評価尺度を独自に開発する必要があると考えられる。

## おわりに

覚せい剤乱用は、医学的・社会的にきわめて深刻であり、関係各所が連携して緊急に対策をとるべき問題である。このような状況において、東京都精神医学総合研究所では、図5に示す方針で研究を進めている。まず、覚せい剤依存の基礎的なメカニズムを、遺伝子欠損マウスなどを用いた先端的な手法によって解明する。この基礎研究で得られた知見から、渴望感を抑制する治療薬の候補をリストアップし、その候補薬の治療効果をまず動物で検討する。治療効果が認められれば、その作用機序の解明にも取り組む。そして、臨床研究としては、日本版ASIの信頼性・妥当性を検証して、この評価システムにより患者の状態を多面的に把握するとともに、渴望感の評価尺度を独自に開発し、特に渴望感をより正確に評価する。これらの基礎研究と臨床研究の成果を組み合わせる

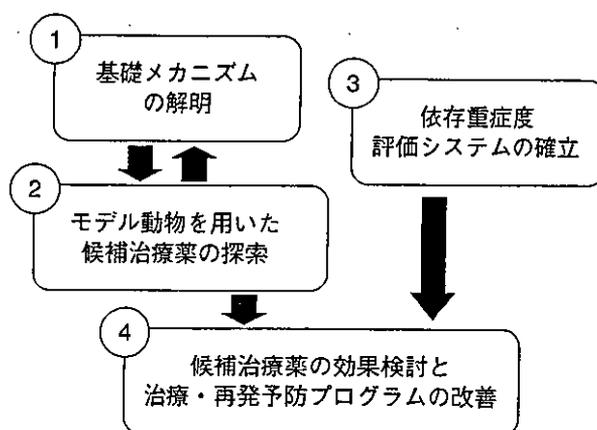


図5 覚せい剤依存治療改善に向けた研究の流れ

ことにより、患者において新規治療薬の効果を新規重症度評価システムで評価し、治療プログラムの改善に結びつけることを目指している。

国連は、2008年までに薬物乱用を根絶することを目標に、「薬物乱用防止のための指導指針に関する宣言」を1998年に発表した。国際的協調関係がとりやすいこの期間中に、研究や臨床応用を進めていくことが強く望まれている。

本研究は財団法人東京都医学研究機構プロジェクト研究

として推進されており、都立松沢病院、国立精神・神経センター、セルフサポート研究所、かずさ DNA 研究所における関係者のご協力に支えられています。

### 文献

- 1) Fleckenstein AE, Gibb JW, Hanson GR : Differential effects of stimulants on monoaminergic transporters : Pharmacological consequences and implications for neurotoxicity. *Eur J Pharmacol* 406 : 1-13, 2000
- 2) Gossop M, Griffiths P, Powis B, et al : Severity of dependence and route of administration of heroin, cocaine and amphetamines. *Br J Addict* 87 : 1527-1536, 1992
- 3) Hikida T, Kitabatake Y, Pastan I, et al : Acetylcholine enhancement in the nucleus accumbens prevents addictive behaviors of cocaine and morphine. *Proc Natl Acad Sci USA* 100 : 6169-6173, 2003
- 4) Homma A, Takeda M, Imai Y, et al : Clinical efficacy and safety of donepezil on cognitive and global function in patients with Alzheimer's disease. A 24-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in Japan. *E2020 Study Group. Dement Geriatr Cogn Disord* 11 : 299-313, 2000
- 5) 法務省法務総合研究所 編 : 平成 14 年版犯罪白書. 財務省印刷局, 2002
- 6) 池田和隆 : 快と不快の脳内メカニズムに関する仮説. *脳の科学* 25 : 287-290, 2003
- 7) McLellan AT, Kushner H, Metzger D, et al : The fifth edition of the Addiction Severity Index. *J Subst Abuse Treat* 9 : 199-213, 1992
- 8) McLellan AT, Luborsky L, Woody GE, et al : An improved diagnostic evaluation instrument for substance abuse patients. The Addiction Severity Index. *J Nerv Ment Dis* 168 : 26-33, 1980
- 9) National Institute on Drug Abuse (NIDA) ed : Research Report Series - Methamphetamine Abuse and Addiction, National Institutes of Health (NIH), Maryland, 2002
- 10) Ogata A : Deoxyephedrine-A contribution to the structure of ephedrine. *J Pharmacol Soc Japan* 451 : 751-764, 1919
- 11) Olds J, Milner P : Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 47 : 419-427, 1954
- 12) Rocha BA, Fumagalli F, Gainetdinov RR, et al : Cocaine self-administration in dopamine-transporter knockout mice. *Nat Neurosci* 1 : 132-137, 1998
- 13) 齊藤学 : ASI (Addiction Severity Index) のわが国における適合性に関する研究. 平成 4 年度厚生科学研究費補助金・麻薬等総合対策研究事業「薬物依存の社会医学的、精神医学的特徴に関する研究」平成 4 年度研究成果報告書. pp 87-92, 1993
- 14) Sokolov BP, Polesskaya OO, Uhl GR : Mouse brain gene expression changes after acute and chronic amphetamine. *J Neurochem* 84 : 244-252, 2003
- 15) Sora I, Hall FS, Andrews AM, et al : Molecular mechanisms of cocaine reward : Combined dopamine and serotonin transporter knockouts eliminate cocaine place preference. *Proc Natl Acad Sci USA* 98 : 5300-5305, 2001
- 16) Sora I, Wichems C, Takahashi N, et al : Cocaine reward models : Conditioned place preference can be established in dopamine- and in serotonin-transporter knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 95 : 7699-7704, 1998
- 17) United Nations Office for Drug Control and Crime Prevention ed : World Drug Report 2000. Oxford University Press, New York, 2000
- 18) 和田清 : 医師用症状評価尺度—アルコール依存・薬物依存. *臨床精神医学 (増刊号 : 精神科臨床検査法マニュアル)* : 48-52, 1996
- 19) Xie T, Tong L, Barrett T, et al : Changes in gene expression linked to methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity. *J Neurosci* 22 : 274-283, 2002
- 20) Yamamoto H, Imai K, Takamatsu Y, et al : Changes in expression of the mouse homologues of KIAA genes after subchronic methamphetamine treatment. *Ann NY Acad Sci* : in press

### —お知らせ—

#### 医学書院発行雑誌のバックナンバーお取り扱いについて

1. 当年および前年中に発行された雑誌は弊社販売部でお取り扱いいたしますので、従来どおりご注文ください。すなわち 2004 年には 2003 年以降発行の雑誌のみお取り扱いいたします。
2. 弊社がお取り扱いする年度以前に発行の雑誌は (株) 東亜ブック ☎ 03-3985-4701 Fax 03-3985-4703

<http://www.netpassport.or.jp/~wsatsuru/>  
☎ 171-0014 東京都豊島区池袋 4-13-4  
がお取り扱いいたします。ご注文や在庫のご照会(上記 HP でリスト公開中)などは東亜ブックへお願いいたします。

医学書院販売部

# Japan Medicine

©じほう 2003

2003年(平成15年) 12月12日(金) No.631

月、水 金曜日発行(祝祭日休刊)

株式会社じほう

〒101-8421 東京都千代田区一ツ橋2-9-3 一ツ橋ビル  
電話・新聞専売本部 03-3265-8852  
大塚 〒541-0049 大阪市中央区平野町2-3-7 アーバンエース北浜ビル  
支局 電話・06-6231-7061(代表)

購読申込み専用電話03-3265-7680  
購読申込みFAXフリーダイヤル0120-65-773  
読者口座 C0180-9-990480番  
購読料 1年45,600円(送料別)送料当社負

## ◇◇◇がん患者の疼痛緩和◇◇◇

### モルヒネ 遺伝子解析で効果を予測

検査キットの開発進む

東京都精神医学総合研究所の池田和隆氏らの研究グループは、がん患者の疼痛の緩和などに使われる麻薬性鎮痛薬モルヒネのテーラーメイド医療を可能にする検査キットを開発中だ。その開発に不可欠な、患者の臨床データ収集も、東京大医科学研究所附属病院で来月からスタートする。同研究は、遺伝子解析で京北大や麻布大の協力を得ているほか、厚生労働省の「萌芽(ぼうが)的先端医療技術推進研究事業」として財政的なサポートも受けている。

モルヒネは強い鎮痛効果により、がん患者や術後患者の疼痛を緩和させ、QOLを向上させる。しかし、日本の患者1人当たりのモルヒネ使用量は、欧米諸国の約7分の1にすぎず、欧米よりも多くの患者が痛みに苦しんでいる。このため、モルヒネ治療を広く普及させることが課題だ。

しかし、モルヒネの副作用は少ないこと、個々の患者によってモルヒネの鎮痛効果が大きく異なることが、臨床上、効果的な疼痛治療を妨げてきた。このため、臨床現場では、モルヒネ鎮痛効果を投与前に予測できる方法が強く求められている。

そこで、同グループは、患者の遺伝子情報から、投与前にモルヒネの鎮痛効果を予測できる検査キットの開発を

進めている。モルヒネは、脳細胞の表面にあるμオピオイド受容体に結合して鎮痛効果を表す。

同グループはすでに、同受容体の遺伝子のうち、受容体そのものの構造に

直接は関係しない領域の違いが、鎮痛効果の強弱に関与することを見いだしている。具体的には、この領域が普通のマウスとは違うマウスでは、同受容体の数が少なくなってしまい、モルヒネの鎮痛効果が弱くなる。

同グループは、この領域の違いが鎮痛効果の強弱に関与している状況が、ヒトでもあると予想している。さらに、このほかにもヒトの同受容体遺伝子上に個人差を多数見つけており、これらを基に今後、①鎮痛薬使用前に採血②検査キットで遺伝子型を判定③遺伝子型を基に個々の患者に応じた鎮痛薬投与計画を作成④副作用を最小限にとどめながら最大限の鎮痛効果を得られるような、個人に適した鎮痛薬を実現できるとみている。

同グループは、企業と共同で検査キットの事業化をめざす方針で、現在提携先企業を探している。

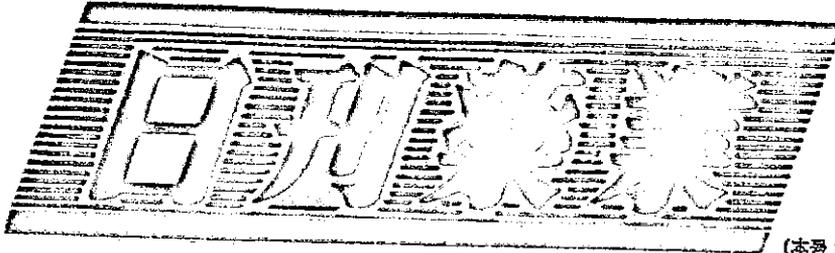
## パニック発作の生涯有病率7.9%

専門医への受診少ない 慶応大・大野裕教授

慶応大の大野裕教授は、パニック発作の生涯有病率(調査時点までの生涯の間に、パニック発作と診断された人の割合)が7.9%、パニック障害の生涯有病率が0.9%にのぼるという国内調査

結果をこのほど開かれた日本ストレス学会で報告した。

調査は、2002年度厚生労働科学研究費補助金事業「こころの健康に関する疫学調査の調査方法に関する研究」の



(本号19頁)  
©薬業社製

発行所 株式会社 じぼろ  
 〒100-8421 東京都千代田区一ツ橋2-6-3 一ツ橋ビル  
 総社 TEL 03(2226)8383 FAX 03(2226)7783  
 東京 TEL 03(2226)7780 FAX 03(2226)9368  
 横浜 TEL 03(2326)9560 FAX 03(2326)4547  
 支店 大阪府中央区平野町2-3-7 J-N 北浜ビル  
 〒541-0849 TEL 06(2231)7031 FAX 06(2231)5434  
 編集部  
 8月号 23,800円(本体22,800円/送料900円・税別)  
 9月号 44,800円( ) 1年 529,600円( )  
 読者 00160-3-660430 日刊(土・日祝祭日休刊)  
 ホームページ <http://www.jibo.co.jp/>

郵務特准  
池田氏ら

投与前にモルヒネの効果予測する検査キット開発へ

東京都精神医学総合研究所の池田和隆氏らの研究グループは、がん患者の疼痛の緩和などに使われる麻薬性鎮痛薬モルヒネのテーラーメイド医療を可能にする検査キットを開発中だ。検査キット開発に不可欠な患者の臨床データ収集も東京大医科研附属病院で来月からスタートする。同研究は、遺伝子解析で東北大や麻布大の協力を得ているほか、厚生労働省の萌芽的先端医療技術推進研究事業として同省から財政的なサポートも受けられている。

モルヒネはその強い鎮痛効果により、がん患者や術後患者の疼痛を緩和させQOLを向上させる。しかし、日本の患者1人当たりのモルヒネ使用量は欧米諸国の約7分の1にすぎず、日本では欧米よりも多くの患者が痛みに苦しんでいる。このため、モルヒネ治療を広く普及させることが課題となっている。しかし、モルヒネの副作用は少なくないこと、個々の患者によってモルヒネの鎮痛効果が大きく異なることが、临床上、効果的な疼痛治療を妨げている。このため、臨床現場では、モルヒネ鎮痛効果を投与前に予測できる方法が強く求められている。

そこで、同グループは、患者の遺伝子情報から、投与前にモルヒネ鎮痛効果を予測できる検査キットの開発を進めている。モルヒネは脳細胞の表面にあるミューオピオイド受容体に結合して鎮痛効果を現すが、同グループはすでに、同受容体の遺伝子のうち、受容体そのものの構造に直接は関係しない領域の違いが、鎮痛効果の強弱に関与することを発見している。具体的には、この領域が普通のマウスとは違うマウスでは同受容体の数が少なくなってしまう。モルヒネの鎮痛効果が弱くなる。同グループは、この領域の違いが鎮痛効果の強弱に関与している状況が、ヒトにおいてもあると予想している。さらに、このほかにも、同グループは、ヒトの同受容体遺伝子上に個人差を多数見いだしており、これらを基に今後、①鎮痛薬使用前に採血②検査キットで遺伝子型を判定③遺伝子型を基に個々の患者に適切な鎮痛薬投与計画を作成④副作用を最小限にとどめながら最大限の鎮痛効果を得られるような、個人個人に適した鎮痛薬が実現できると見通している。同グループは、企業と共同で検査キットの事業化をめざす方針で、現在薬機法申請を進めている。

政府 総合機構での審査、調査等の範囲を規定

政府は12日の閣議で、来年4月創設の医薬品医療機器総合機構での承認審査、調査、再評価などの対象となる医薬品等の範囲を定めた「薬事法施行令の一部を改正する政令」を了承した。施行期日は来年4月1日。



# 遺伝子検査でモルヒネ処方を支援 東京都精神研が検査薬の開発に着手

東京都精神医学総合研究所の池田和隆室長ら（分子精神医学研究部門）と東京大学医科学研究所病院手術部の林田眞和部長（助教授）らは、モルヒネの作用点であるミューオピオイド受容体の遺伝子多型からモルヒネの適正量を探るキットの開発に着手した。現在、製品開発で数社と共同研究プログラムを交渉中だという。

がんの治療では痛みを緩和するモルヒネの使用が推奨されている。しかし、日本では欧米に比べ、患者1人当たりの使用量は7分の1に過ぎない。日本の医師らがモルヒネ使用に消極的である最も大きな理由は、適正な使用量がよくわからないからだ。

もちろん、添付文書には適正用量が明記されているが、患者1人ひとりでは違いが大きく、そのさじ加減が難しいのが現実だ。使用量が少なければ、鎮痛効果は低く、過剰になれば、重症の便秘や呼吸抑制、かゆみなどの副作用を引き起こすことになる。

## モルヒネが効きにくいマウスから受容体の異質を探る

ミューオピオイド受容体は脳にある受容体分子。池田室長は、モルヒネが効きにくいことがわかっていたCXBXというマウスのミューオピオイド受容体遺伝子のたんぱく質をコードしていない部分に変異が入り、この結果遺伝子からmRNAへの転写量が少なくなることを見出し、2001年に発表した<sup>41</sup>。

この池田室長の研究とは別に、林田部長はモルヒネの感受性の違いが個々の患者で異なることを確認していた。「林田部長の学会発表を聞いてこれだと思った」池田室長が、林田部長に共同研究を申し入れ、実際の患者の試料を使った研究が始まった。

CXBXは単一系統のマウスであるから、遺

伝子の変異も1つ。しかし、実際の患者では多くの種類の遺伝子変異が予想される。既に予備的な検討の結果、池田室長はミューオピオイド受容体遺伝子のエクソン<sup>42</sup>部分に100カ所の多型を確認している。イントロン<sup>42</sup>部分にも多型があり、遺伝子の転写量や翻訳量に影響している可能性もある。

これら遺伝子多型の中のどれが実際のモルヒネ感受性と相関するかどうか？ グループはこれから検討に入る。将来は、モルヒネの至適投与量を決めるDNAチップの開発につなげたいという。

がんの痛みは、がんの種類や進行ステージ、骨転移の有無などによっても、その程度が異なるので単純に比較はできない。そこで、同グループは外科手術後1～2日の間にどれほどのモルヒネを必要としたかどうかの表現型データと遺伝子試料を収集し、解析。これをもとにプロトタイプを作成し、将来は多様ながん種、ステージにも利用拡大をはかる計画だという。最近、東大医科研の倫理委員会が臨床研究にゴーサインを出したことから、臨床サンプルをもとに検討作業が本格化する

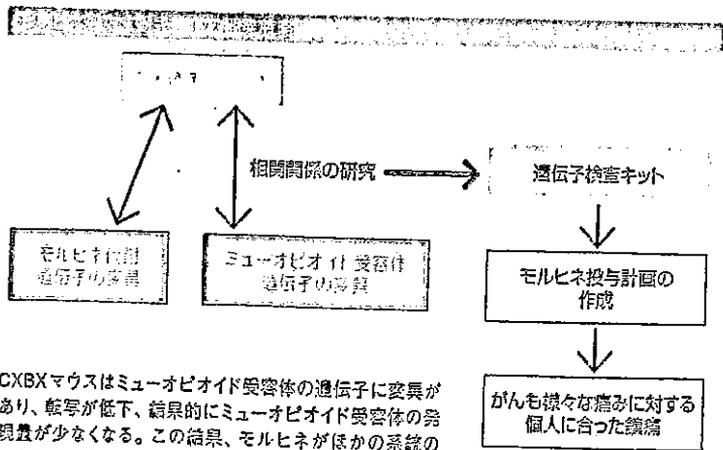
（小崎丈太郎）



薬物依存性の原因遺伝子の探索も池田室長の研究テーマの1つ

<sup>41</sup> J. Neurosci., February 15, 2001, 21 (4): 1334-1339

<sup>42</sup> エクソンとイントロン  
高等生物の遺伝子にはmRNAからたんぱく質に翻訳される際に、たんぱく質に翻訳されるエクソンと呼ばれる領域と翻訳されず、mRNAの段階で切り落とされてしまうイントロンという部分があり、イントロン上の変異は翻訳されたたんぱく質分子の機能には影響しないが、転写量が変わって、結果的に機能に変化が出る場合がある



#### IV. 研究協力者氏名一覽

## 研究協力者一覧

山本秀子	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 研究員
高松幸雄	同上・分子精神医学研究部門 技術研究員
萩野洋子	同上・分子精神医学研究部門 技術研究員
笠井慎也	同上・分子精神医学研究部門 流動研究員
小林秀昭	同上・分子精神医学研究部門 流動研究員
沈晔偉	同上・分子精神医学研究部門 流動研究員
井手聡一郎	同上・分子精神医学研究部門 派遣研究員
大谷保和	同上・分子精神医学研究部門 派遣研究員
韓文華	同上・分子精神医学研究部門 派遣研究員
田中慶子	同上・分子精神医学研究部門 非常勤研究員
高橋雄大	同上・分子精神医学研究部門 非常勤職員
西澤大輔	同上・分子精神医学研究部門 非常勤職員
長谷川準子	同上・分子精神医学研究部門 非常勤職員
原口彩子	同上・分子精神医学研究部門 非常勤職員
畑春実	同上・分子精神医学研究部門 研究生
林田眞和	東京大学医科学研究所附属病院手術部 助教授・手術部長
田上恵	東邦大学医学部附属佐倉病院麻酔科 教授
佐藤泰雄	東邦大学医学部附属佐倉病院麻酔科 助手
長島誠	東邦大学医学部附属佐倉病院外科 助手
福田謙一	東京歯科大学水道橋病院麻酔科 科長
曾良一郎	東北大学大学院医学研究科神経科学講座精神神経生物学分野 教授
沼知陽太郎	東北大学大学院医学研究科神経科学講座精神神経生物学分野 助教授
山下元康	東北大学大学院医学研究科神経科学講座精神神経生物学分野 大学院生
鎮西美栄子	東京大学医学部附属病院手術部 講師
花岡一雄	東京大学医学部外科学専攻生体管理学講座麻酔学 教授
下山直人	国立がんセンター中央病院疼痛治療・緩和ケア 医長