

- Niki, H.: Food-reinforced operant behavior in dopamine transporter knockout mice: enhanced resistance to extinction. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1025: 140-145, 2004.
- 11) 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. and Sora, I.: Study of association between alpha-synuclein gene polymorphism and methamphetamine psychosis/dependence. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1025: 325-334, 2004.
- 12) 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. and Ujike, H. A polymorphism of DRD2 gene and brain atrophy in methamphetamine psychosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1025: 307-315, 2004.
- 13) Inada, T., Iijima, Y., Uchida, N., Maeda, T., Iwashita, S., Ozaki, N., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sekine, Y., Iyo, M., Sora, I. and Ujike, H.: No association found 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. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1025: 27-33, 2004.
- 14) Iwata, N., Inada, T., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sekine, Y., Iyo, M., Sora, I., Ujike, H. and Ozaki, N.: No association is found 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. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1025: 34-38, 2004.
- 15) Numachi, Y., Yoshida, S., Yamashita, M., Fujiyama, K., Naka, M., Matsuoka, H., Sato, M. and Sora, I.: Psychostimulant alters expression of DNA methyltransferase mRNA in the rat brain. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1025: 102-109, 2004.
- 16) Hall, F. S., Sora, I., Drgonova, J., Li, X. F., Goeb, M. and Uhl, G. R.: Molecular mechanisms underlying the rewarding effects of cocaine. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1025: 47-56, 2004.
- 17) Morita, Y., Ujike, H., Tanaka, Y., Uchida, N., Nomura, A., Ohtani, K., Kishimoto, M., Morio, A., Imamura, T., Sakai, A., Inada, T., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sekine, Y., Iwata, N., Iyo, M., Sora, I., Ozaki, N. and Kuroda, S.: A nonsynonymous polymorphism in the human fatty acid amide hydrolase gene did not associate with either methamphetamine dependence or schizophrenia. *Neurosci. Lett.*, 376: 182-187, 2005.
- 18) Ide, S., Kobayashi, H., Tanaka, K., Ujike, H., Ozaki, N., Sekine, Y., Inada, T., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Iyo, M., Iwata, N., Shen, H., Iwahashi, K., Itokawa, M., Minami, M., Satoh, M., Ikeda, K., Sora I.: Gene polymorphisms of the mu opioid receptor in methamphetamine abusers. *Pharmacogenomics J.*, *in press*
- 19) Nishiyama, T., Ikeda, M., Iwata, N., Suzuki, T., Kitajima, T., Yamanouchi, Y., Sekine, Y., Iyo, M., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Inada, T., Furukawa, T., Ozaki, N.: Haplotype association between GABAA receptor {lower case gamma}2 subunit gene (GABRG2) and methamphetamine use disorder. *Pharmacogenomics J.*, *in press*
- 20) Hashimoto, T., Hashimoto, K., Matsuzawa, D., Shimizu, E., Sekine, Y., Inada, T., Ozaki, N., Iwata, N., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Iyo, M.: A functional

glutathione-S-transferase P1 polymorphism is associated with methamphetamine-induced psychosis in Japanese population. *Am. J. Med. Genet., in press*

- 21) Suzuki, A., Nakamura, K., Sekine, Y., Minabe, Y., Takei, N., Suzuki, K., Iwata, Y., Kawai, M., Takebayashi, K., Iyo, M., Ozaki, N., Inada, T., Iwata, N., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Mori, N.: An association study between COMT gene polymorphism and methamphetamine psychotic disorder. *Psychiat. Genet., in press*
- 22) Ohgake, S., Hashimoto, K., Shimizu, E., Koizumi, H., Okamura, N., Koike, K., Matsuzawa, D., Sekine, Y., Inada, T., Ozaki, N., Iwata, N., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Shirayama, Y., Iyo, M.: Functional polymorphism of the NQO2 gene is associated with methamphetamine psychosis in Japanese. *Biological Psychiatry, in press*
- 23) 沼知陽太郎、吉田寿美子、曾良一郎、佐藤光源：覚醒剤の体内動態と脳内分布。 *Clinical Neuroscience*. 22: 693-695, 2004.
- 24) 曾良一郎、福島攝、山下元康、小林秀昭、沼知陽太郎：遺伝子改変マウスモデルを用いた薬物依存と統合失調症の病態研究 - 東北大学精神・神経生物学分野における取り組みを中心に -。特集 2: 生物学的精神医学研究の現況と展望。 *脳と精神の医学*. 15: 311-316, 2004.
- 25) 曾良一郎、渡邊秀和、畑春実：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誌*. 11: 406-410, 2004.
- 26) 曾良一郎、沈昊偉、小林秀昭：モノアミン神経伝達と報酬の分子メカニズム。 *応用薬理*. 66: 241-245, 2004.
- 27) 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.

## 2. 学会発表

1. Sora I, Watanabe H, Hata H, Ide S, Ikeda K, Takahashi M, Yamamuro M, Hall FS, Uhl, GR. Opiate analgesia and side effects in mu opioid receptor knockout mice. 11th International Pain Clinic World Society of Pain Clinicians, Tokyo [2004/7/11-16]
2. Han W, Hata H, Imbe H, Liu Q, Takamatsu Y, Murphy N, Senba E, Uhl GR, Sora I, Ikeda K. Increased appetite and body weight in mice lacking mu opioid receptor. The 35th meeting of the International Narcotics Research Conference (INRC), Kyoto [2004/7/18-23]
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 M, Ikeda K, Itokawa M, Sora I. No association with the kappa-opioid gene polymorphisms and methamphetamine abuser/psychosis in Japan. The 35th meeting of the International Narcotics Research Conference (INRC), Kyoto [2004/7/18-23]
4. 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. Polymorphisms in the mu-opioid receptor gene associated with methamphetamine psychosis and alcoholism. The 35th meeting of the International Narcotics Research Conference (INRC), Kyoto [2004/7/18-23]
5. Nomura A, Ujike H, Sora I, Tanaka Y, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S. A Functional

Polymorphism of the Prodynorphin Gene Promoter Is Associated With Methamphetamine Dependence. The 35th meeting of the International Narcotics Research Conference (INRC), Kyoto [2004/7/18-23]

6. Harano M, Uchimura N, Ueno M, Abe H, Ishibashi M, Iida N, Tanaka T, Maeda H, Sora I, Iyo M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Ujike H. Association between TaqI a polymorphism of DRD2 gene and cerebral form in methamphetamine psychosis. XIIth World Congress Psychiatric Genetics 2004, Dublin, Ireland [2004/10/9-13]
7. Nomura A, Ujike H, Sora I, Tanaka Y, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S. The prodynorphin gene promoter is associated with methamphetamine dependence in Japanese population. XIIth World Congress Psychiatric Genetics 2004, Dublin, Ireland [2004/10/9-13]
8. Itokawa K, Ohkuma A, Araki N, Tamura N, Shimazu K, Sora I, Ikeda K, Uhl GR. Heterozygous dopamine transporter knockout (DATKO) mice display altered circadian rhythm in striatal NO<sub>2</sub>- and NO<sub>3</sub>- but no difference in L-DOPA-enhancement. The First Joint American Autonomic Society (AAS) – European Federation Autonomic Society (EFAS) Meeting, Amsterdam, the Netherlands [2004/10/20-23]
9. Shen HW, Hagino Y, Kobayashi H, Ikeda K, Lesch KP, Murphy DL, Hall FS, Uhl GR, Sora I. 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, CA [2004/10/23-27]
10. Kobayashi H, Yamashita M, Ohmi K, Fukushima S, Ohara A, Tohmi M, Nawa H, Lesch KP, Murphy DL, Hall FS, Uhl GR, Numachi Y, Sora I. Dopaminergic and serotonergic interactions in prepulse inhibition: studies with monoamine transporter knockout mice. The Society for Neuroscience (SFN) 34th Annual Meeting, San Diego, CA [2004/10/23-27]
11. Hiroi N, Arai M, Lee M, Funke B, Agatsuma S, Yamada K, Aggarwal V, Ujike H, Sora I, Itokawa M, Yoshikawa T, Morrow B, Zhu H. A 200kb 22q11 VCFS/DGS region contributes to neuroleptic - responsive behavioral abnormalities in mice. The Society for Neuroscience (SFN) 34th Annual Meeting, San Diego, CA [2004/10/23-27]
12. Meilandt WJ, Villarreal M, Sora I, Hall FS, Uhl GR, Martinez JL Jr. Effects of beta-Funaltrexamine on spatial learning and object recognition memory in mu-opioid receptor exon 1 knockout mice. The Society for Neuroscience (SFN) 34th Annual Meeting, San Diego, CA [2004/10/23-27]
13. Yamada H, Sora I, Shimoyama N, Shimoyama M. Interactions between spinal opioid receptors in opioid analgesia. The Society for Neuroscience (SFN) 34th Annual Meeting, San Diego, CA [2004/10/23-27]
14. Ide S, Minami M, Satoh M, Uhl GR, Sora I, Ikeda K. 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, CA [2004/10/23-27]
15. Han W, Hata H, Takahashi T, Takamatsu Y, Yamamoto H, Uhl GR, Sora I, Ikeda K. 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, CA [2004/10/23-27]
16. Hiroi N, Arai M, Lee M, Funke B, Agatsuma S, Yamada K, Agawala V, Ujike H, Sora I, Itokawa M, Yoshikawa T, Morrow B, Zhu H. A 200 Kb 22q11 region contributes to neuroleptic-responsive behavioral abnormalities in mice, but not to schizophrenia without VCFS. The Society for Neuroscience (SFN) 34th Annual Meeting, San Diego, CA [2004/10/23-27]
  17. Numachi Y, Ohara A, Kobayashi H, Yamashita M, Fukushima S, Ohmi K, Hata H, Watanabe H, Ueno T, Yaoita N, Hall FS, Lesch KP, Murphy DL, Uhl GR, Sora I. Hyperthermia and toxicity induced by methamphetamine in dopamine and/or serotonin transporter knockout mice. The Society for Neuroscience (SFN) 34th Annual Meeting, San Diego, CA [2004/10/23-27]
  18. Yamashita M, Numachi Y, Kobayashi H, Yaoita N, Yoshida S, Fukushima S, Ohara A, Ohmi K, Hata H, Watanabe H, Hall FS, Lesch KP, Murphy DL, Uhl GR, Sora I. Impairment of cliff avoidance reaction in monoamine transporter knockout mice. The Society for Neuroscience (SFN) 34th Annual Meeting, San Diego, CA [2004/10/23-27]
  19. Meilandt WJ, Villarreal M, Hall FS, Sora I, Uhl GR, Martinez JL Jr. The effects of  $\beta$ -funaltrexamine on spatial learning and novel object recognition memory in exon 1 mu opioid receptor knockout mice. The Society for Neuroscience (SFN) 34th Annual Meeting, San Diego, CA [2004/10/23-27]
  20. Hall FS, Mills C, Sora I, Murphy DL, Lesch KP, Uhl GR. Locomotor effects of d - amphetamine in DAT/VMAT2 and SERT/VMAT2 double knockout mice. The Society for Neuroscience (SFN) 34th Annual Meeting, San Diego, CA [2004/10/23-27]
  21. Yamamoto H, Imai K, Takamatsu Y, Kamegaya E, Kishida M, Hagino Y, Hara Y, Shimada K, Han W, Saito M, Yamamoto T, Sora I, Koga H, Ikeda K. Methamphetamine modulation of gene expression in the brain: Analysis using customized cDNA array system with the mouse homologues of KIAA genes. The Society for Neuroscience (SFN) 34th Annual Meeting, San Diego, CA [2004/10/23-27]
  22. Hashimoto T, Hashimoto K, Matsuzawa D, Shimizu E, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Iyo M. A functional glutathione S-transferase P1 gene polymorphism associated with methamphetamine abuse in male subject. The Society for Neuroscience (SFN) 34th Annual Meeting, San Diego, CA [2004/10/23-27]
  23. Matsuzawa D, Hashimoto K, Shimizu E, Maeda K, Mashimo Y, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Hata A, Sawa A, Iyo M. Association between PICK1 gene polymorphisms and methamphetamine abusers in Japanese subjects. The Society for Neuroscience (SFN) 34th Annual Meeting, San Diego, CA [2004/10/23-27]
  24. Ohgake S, Hashimoto K, Shimizu E, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Iyo M. Association study between polymorphisms of NQO genes and methamphetamine abuse. The Society for Neuroscience (SFN) 34th Annual Meeting, San Diego, CA [2004/10/23-27]
  25. 畑春実, 渡邊秀和, 小林秀昭, 曾良一郎. Mu オピオイド受容体発現によるモルヒネ鎮痛.

- 第1回東北大学バイオサイエンスシンポジウム, 仙台 [2004/5/14]
26. 小原可久, 沼知陽太郎, 小林秀昭, 山下元康, 渡邊秀和, 福島攝, 小松浩, 畑春美, 仲真樹, 近江香予, 曾良一郎. インターネットを用いた未規制薬物乱用の実態調査. ニコチン・薬物依存研究フォーラム 第7回学術年会, 東京 [2004/5/29]
27. 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, 原野睦生, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 曾良一郎, 氏家寛, 森則夫. 覚醒剤精神病におけるSODの相関研究. 「ドパミン・覚醒剤」, 第31回日本脳科学会, 宮崎 [2004/6/11-12]
28. 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. 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 [2004/7/15-17]
29. 山下元康, 小林秀昭, 近江香予, 福島攝, 小原可久, 坂本修一, 中村真樹, 松岡洋夫, 鈴木陽一, 沼知陽太郎, 曾良一郎. 感覚運動情報処理制御の遺伝子改変マウスモデルおよびヒトPPI-PSIを用いた検討. 第9回統合失調症研究会, 仙台 [2004/7/17]
30. 山下元康, 曾良一郎. モノアミントランスポーターノックアウトマウスを用いた感覚運動情報制御と行動活性におけるアリピプラゾールの効果の検討. 第1回PDA研究会, 東京 [2004/7/20]
31. 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, 岩田仲生, 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). 覚醒剤精神病におけるSOD2の相関研究. 第26回生物学的精神医学会, 東京 [2004/7/21-23]
32. 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. muオピオイド受容体遺伝子多型解析と統合失調症. 第26回生物学的精神医学会, 東京 [2004/7/21-23]
33. 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. 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ヒビションに対する選択的D2受容体阻害薬racloprideの影響. 第26回生物学的精神医学会, 東京 [2004/7/21-23]
34. 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, 原野睦生, 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. 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26回生物学的精神医学会, 東京 [2004/7/21-23]
35. 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. 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26回生物学的精神医学会, 東京 [2004/7/21-23]
36. 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. ADHD動物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を用いたモノアミン取り込み阻害剤の作用機序. 第26回生物学的精神医学会, 東京 [2004/7/21-23]
37. 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. ド

- ー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 [2004/7/21-23]
38. 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. 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 [2004/7/21-23]
39. 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. 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 [2004/7/21-23]
40. 沼知陽太郎, 小原可久, 小林秀昭, 山下元康, 福島攝, 近江香子, 畑春実, 渡邊秀和, 上野太郎, 矢尾板信裕, 沈昊偉, 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 [2004/7/21-23]
41. 橋本謙二, 伊藤加奈子, 清水栄司, 関根吉統, 稲田俊也, 尾崎紀夫, 岩田仲生, 原野睦生, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 曾良一郎, 中田謙二, 氏家寛, 伊豫雅臣. BDNF 遺伝子と覚醒剤乱用者の関連研究. 第 26 回生物学的精神医学会, 東京 [2004/7/21-23]
42. 大掛真太郎, 橋本謙二, 清水栄司, 関根吉統, 稲田俊也, 尾崎紀夫, 岩田仲生, 原野睦生, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 曾良一郎, 中田謙二, 氏家寛, 伊豫雅臣. NQO 遺伝子多型と覚醒剤乱用との関連研究. 第 26 回生物学的精神医学会, 東京 [2004/7/21-23]
43. 糸川昌成, 新井誠, テッサコックルコルン, 松本浩行, 福田憲滋, 氏家寛, 曾良一郎, 吉川武男. 統合失調症における DISC1 遺伝子のプロモーター領域の解析. 東京 [2004/7/21-23]
44. 新井誠, 糸川昌成, 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. 統合失調症における糖転移酵素遺伝子の解析. 東京 [2004/7/21-23]
45. 野村晃, 氏家寛, 中田謙二, 勝強志, 大谷恭平, 森田幸孝, 田中有史, 黒田重利, 稲田俊也, 原野睦正, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 関根吉統, 曾良一郎, 岩田仲生, 伊豫雅臣, 尾崎紀夫. Prodynorphin 遺伝子のプロモーター領域の機能的多型と覚せい剤依存症との関連研究. 東京 [2004/7/21-23]
46. 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. mu オピオイド受容体遺伝子多型と覚醒剤精神病ならびにアルコール依存症との相関解析. 第 25 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム(JNRC), 京都 [2004/7/23]
47. 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. 小胞性モノアミントランスポーター完全欠損マウスではドーパミントランスポーター活性が低下している. 第 27 回日本神経科学大会・第 47 回日本神経化学会大会合同大会, 大阪 [2004/9/21-23]
48. 小林秀昭, 沈昊偉, 萩野洋子, 仲真樹, 近江香代, 池田和隆, 沼知陽太郎, 曾良一郎. 同族トランスポーターによる細胞外モノアミンの調節. 第 27 回日本神経科学大会・第 47 回日本神経化学会大会合同大会, 大阪 [2004/9/21-23]
49. 小原可久, 沼知陽太郎, 小林秀昭, 山下元康,

- 渡邊秀和, 福島攝, 小松浩, 畑春実, 仲真樹, 近江香予, 曾良一郎. 未規制トリプタミン系薬物に関する乱用実態調査の試み. 第 58 回東北精神神経学会, 弘前 [2004/9/26]
50. 山下元康, 小原可久, 坂本修一, 中村真樹, 福島攝, 小林秀昭, 沼知陽太郎, 鈴木陽一, 松岡洋夫, 曾良一郎. 主観的聴覚刺激評価尺度を用いた新たなヒト Prepulse Inhibition 測定法の開発. 第 58 回東北精神神経学会, 弘前 [2004/9/26]
51. 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. Mu 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関連解析. 第 106 回日本薬理学会近畿部会, 京都 [2004/11/5]
52. 沼知陽太郎, 山下元康, 福島攝, 小原可久, 近江香予, 小林秀昭, 曾良一郎. メタンフェタミンと MDMA の体温上昇作用と神経毒性におけるモノアミン神経伝達の関与. 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 [2005/3/18]
53. 池田匡志, 鈴木竜世, 山之内芳雄, 北島剛司, 稲田俊也, 尾崎紀夫, 岩田仲生, 氏家寛, 原野睦生, 曾良一郎, 伊豫雅臣, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 関根吉統, Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA). AKT1 と Methamphetamine 使用障害との関連解析. 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 [2005/3/18]
54. 鈴木竜世, 池田匡志, 山之内芳雄, 北島剛司, 稲田俊也, 尾崎紀夫, 岩田仲生, 氏家寛, 原野睦生, 曾良一郎, 伊豫雅臣, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 関根吉統, Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA). MPDZ と Methamphetamine 使用障害との関連解析. 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 [2005/3/18]
55. 伊藤千裕, 斎藤淳, 岩淵健太郎, 小島照正, 窪田恭彦, 松岡洋夫, 岩田錬, 伊藤正敏, 谷内一彦, 渡辺建彦, 稲田俊也, 伊豫雅臣, 氏家寛, 尾崎紀夫, 小宮山徳太郎, 関根吉統, 原野睦生, 山田光彦, 曾良一郎. 薬物精神病および薬物依存症における中枢ヒスタミン神経系の役割. 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 [2005/3/18]
56. 高橋長秀, 尾崎紀夫, 稲田俊也, 池田匡志, 前野信久, 斉藤真一, 岩田仲生, 鈴木竜世, 北島剛司, 山之内芳雄, 木下葉子, 氏家寛, 原野睦生, 曾良一郎, 伊豫雅臣, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 関根吉統, Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA). 覚せい剤使用障害の関連解析結果: Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA)の研究動向について. 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 [2005/3/18]
57. 前野信久, 高橋長秀, 斉藤真一, 季暁飛, 青山渚, 石原良子, 稲田俊也, 岩田仲生, 氏家寛, 原野睦生, 曾良一郎, 伊豫雅臣, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 関根吉統, 尾崎紀夫, Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA). 覚醒剤使用障害におけるミエリン関連遺伝子 (SOX10) を候補とした関連解析. 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 [2005/3/18]
58. 青山渚, 北市清幸, 斎藤真一, 尾崎紀夫, 稲田俊也, 高橋長秀, 前野信久, 岩田仲生, 氏家寛, 原野睦生, 曾良一郎, 伊豫雅臣, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 関根吉統, Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA). SLC22A3 遺伝子多型と覚醒剤乱用者との関連

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 [2005/3/18]

59. 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. Mu 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 [2005/3/22-24]
60. 小林秀昭, 仲真樹, 近江香予, 沼知陽太郎, 曾良一郎. 同族モノアミントランスポーターによるモノアミンの再取り込み. 第 78 回日本薬理学会年会, 横浜 [2005/3/22-25]
61. 沼知陽太郎, 小原可久, 小林秀昭, 山下元康, 福島攝, 近江香代, 畑春実, 渡辺秀和, 仲真樹, 曾良一郎. ドーパミン、セロトニントランスポーターノックアウトマウスにおける、メタンフェタミン誘発性高体温と致死毒性. 第 78 回日本薬理学会年会, 横浜 [2005/3/22-25]

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## 未規制を含む依存性薬物による精神障害の分子病態の解明 — 脳内D-セリンシステムの役割に関する研究 —

分担研究者：西川 徹

研究協力者：柏 淳、金子雄二郎、兼松宗太郎、石井澄和、海野麻未、伊藤 卓、  
山本直樹、車地暁生

（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科精神行動医科学）

### 【研究要旨】

脳の内在性物質であるD-セリンは、統合失調症様異常を引き起こす依存性薬物である、フェンシクリジンやメタンフェタミンを急性投与したラットの異常行動を抑制する作用をもつ。したがって、脳内D-セリンの代謝や機能の分子機構は、薬物依存の病態に関与する可能性があり、新たな治療法開発の標的としても注目される。そこで本研究では、脳内D-セリンの細胞外放出機序を検討する目的で、選択的・可逆的グリア毒であるフルオロクエン酸を還流したラット内側前頭葉皮質において、細胞外液中のD-セリンおよび他のアミノ酸の濃度変化を比較検討した。D-セリン濃度は20-30%程度の減少を示したが、グリシン、タウリン、L-セリンは逆に増加した。また、移所運動量の増加、常同行動などの依存性薬物投与時に類似した行動異常が観察された。以上の結果より、内側前頭葉皮質のグリア細胞や、それらの細胞から放出されるD-セリンが、薬物依存に関連する異常行動の発現に関与する可能性が示唆された。

### A. 研究目的

本研究は、精神異常発現作用および依存性をもつ、覚醒剤（amphetamine、methamphetamine（MAP）等）、コカイン、フェンサイクリジン（phencyclidine: PCP）等の規制薬物や、MDMA（3,4-methylenedioxy-methamphetamine）、5-MeO-DIPT（5-methoxy-N,N-diisopropyltryptamine）等の未規制薬物による脳機能障害の分子病態を解明し、新しい治療法開発の標的となる神経機構や、臨床診断、経過、予後などのマーカー物質を見いだすことを目的としている。このため、私たちは NMDA（N-methyl-D-aspartate）型グルタミン酸受容体グリシン調節部位の、脳における内在性リガンドである D-セリンに注目した。すなわち、D-セリンおよび他のグリシン調節部位の作動薬は、PCP または MAP が動物に引き起こす異常行動を抑制し（文献 2）、9）、10）および未

発表データ）、ヒトでは統合失調症状を改善することから<sup>4)</sup>、内在性 D-セリンの代謝および機能の分子機構を明らかにすることにより、薬物乱用または統合失調症における精神病状態の病態や治療法の手がかりが得られると考えられる。本年度は、脳の細胞外液中 D-セリンの調節機序について検討した。

細胞外液中の D-セリンは、神経伝達物質とは異なって、脱分極薬によって増加しないことから、ニューロンの活動とは独立した遊離メカニズムが推測されてきた<sup>3,6)</sup>。また、グリア細胞から放出されている可能性もあり、実際に、D-セリン様免疫反応性がアストロサイトやオリゴデンドロサイトに認められる<sup>8,11)</sup>。そこで、グリア細胞線選択的に取り込まれ、TCA 回路内のアコニターゼを可逆的に阻害することによって、グリア細胞の機能を一過性に障害する、フルオロ

クエン酸 (FC) を注入した前頭葉皮質で、細胞外液中 D-セリン濃度の変化を調べた。また、行動変化を観察した。

## B. 研究方法

### 1. 動物および試薬

動物実験は、東京医科歯科大学のガイドラインを遵守し実験動物委員会の承認を得て行った。実験には、6 週令のオスの wistar のラット (clea Japan, Japan) を使用した。ラットは、8 時から 20 時を明期とする明暗サイクルと、 $24.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$  に調節され、餌、水とも自由に摂取できる条件下で飼育された。また、すべての試薬は市販の特級品を使用した。

### 2. マイクロダイアリシス

前頭葉の細胞外液中の D-セリンおよび他のアミノ酸は、既報<sup>3)</sup>に従ってマイクロダイアリシス法により測定した。すなわち、ペントバルビタール (40mg/kg、腹腔内注射 (i.p.)) 麻酔下で、ステレオタキシーを使い、図 1 にある直管型透析プローブ (エイコム社製 (A-I-4-03)、透析膜部位の長さが 3mm のもの) を内側前頭葉皮質 (AP +3.2mm, RV -0.6mm, VL+5.2mm) に埋め込んだ。薬物投与実験は、手術 2 日後に遂行した。ラットを飼育ケージから実験用ケージに移し、プローブ内への Ringer 液 (NaCl, 147 mM; KCl 4 mM; CaCl<sub>2</sub>, 1.3 mM; pH 7.3) の持続的灌流を開始した (流速  $2 \mu\text{l}/\text{min}$ )。脳内の細胞外液中の低分子を含む灌流液は、マイクロフラクションコレクターにより 0.8ml バイアル内へ蓄積して 20 分毎に回収し、 $-80^\circ\text{C}$  で保存した。

FC 投与実験では、40 分間基底値測定のためのサンプルを採取した後、1mM の濃度になるよう Ringer 液中に溶解した FC を、透析プローブを通じて内側前頭葉皮質内に 120 分間灌流した。対照群の動物には、Ringer 液のみ (vehicle) の灌流を続けた。

### 3. アミノ酸分析

各サンプル中の遊離型アミノ酸は、既報<sup>3)</sup>に従い、蛍光検出器付き高速液体クロマトグラフィー (以下 HPLC) によって測定した。凍結保存

しておいたサンプルは、測定時に融解し、キラルアミノ酸の分離のため、Bos-L-Cys を加えて誘導体化した後、さらに蛍光測定用誘導体化のため OPA を添加した。前処理が終わったサンプル中のアミノ酸を、逆相カラム (Nova-PakC18 (300 × 3.9mm, i.d, Waters, Japan)) で分離した後、蛍光検出器 (821-FPS spectrofluorometer (Jasco international CO. Ltd, Japan)) により、励起光波長 344nm、検出波長 433nm で定量した。

### 4. データ解析

各アミノ酸の各時間における濃度は、FC または vehicle の投与開始前 3 サンプル中の各アミノ酸濃度の平均値を 100% とした相対値としてパーセント表示した。これらの値の統計的解析には、Matthews らの論文<sup>9)</sup>を参照して summary measure 法を用いた。すなわち、各固体について、薬物投与開始以降の経時変化曲線の下側の面積 AUC (area under the curve) を算出し、FC および vehicle 処置群の平均値の差を、Student's t-test または Cochran-Cox t-test により検定した。

## C. 結果

### 1. FC 投与によるアミノ酸濃度変化

FC の灌流開始後、細胞外 D-セリンは基底値の 80-70% 程度に減少した。一方、vehicle を還流した対照群では細胞外 D-セリン濃度に大きな変化は見られなかった。

L-グルタミン濃度は、FC の持続的灌流により著明に低下し、灌流開始 100 分後以降は基底値の 20% 以下になった。これに対して、L-セリンとグリシンの濃度は、FC 投与中に著しく増加した。

### 2. 行動観察

FC の投与後の時間にしたがって、ラットの行動に次のような変化が認められた。

#### (1) FC 投与後 10~30 分

立ち上がりの回数が多くなり、断続的に四肢・体幹および顔の毛づくろいや、臭い嗅ぎをしはじめる。

#### (2) FC 投与後 30~50 分

頭を横に振りながら臭いをしきりにかぎ、一

定の方向に回りはじめる。前肢の異常運動、1カ所に留まって頭を縦横や左右に振る、突然素早く後ずさりする等の異常も見られる。自分の糞を食べたり床をしきりに噛むこともある。

### (3) FC 投与後 50 分以降

後肢 2 本で立ち前肢で異常行動を行う（手招きをするように前肢を上下にふる）。過敏な状態になり、少し体に触れただけでも飛び跳ねるようになる。

## D. 考察

本実験から、内側前頭葉皮質の細胞外液中 D-セリン濃度が FC により有意に低下することが初めて明らかになった。FC の投与後、従来の報告と一致して、L-グルタミン濃度が大きく減少したことから、今回の条件では、グリア細胞の機能が障害されたことが確認できた。また、L-セリンやグリシンの濃度は増加することがわかり、FC の影響はアミノ酸によって異なり、非特異的な細胞障害のために D-セリンを含む全てのアミノ酸が減少した可能性は否定された。

したがって、上記の D-セリン濃度の減少は FC のグリア選択的機能低下作用に関係する可能性がある。ただし、実験に用いた FC の濃度が 1mM と高値であり、さらに用量依存性、他のグリア毒素の効果をはじめとした検討が必要と考えられる。私たちは、これまでの研究において、細胞外液中 D-セリンは、神経伝達物質として機能するグルタミン酸やグリシンとは異なり、脱分極刺激によって増加しないことを報告している。また、カルシウムイオン除去、ナトリウムチャンネル阻害などの処置を行っても減少しなかった。これらの現象から、D-セリンの放出は神経インパルスに依存せず、何らかのキャリア蛋白を介して生じていると推測されている。一方、抗 D-セリン抗体を使った免疫組織化学的研究では、D-セリンがアストロサイトを中心としてグリア細胞に多く分布することが明らかになり<sup>8,11)</sup>、大脳皮質から培養したアストロサイトが予め取り込ませた D-セリンを放出したという結果も得られている<sup>9)</sup>。以上の所見を参考にすると、今回の実

験結果は、少なくとも、FC 灌流によるアストロサイトの機能障害によって、アストロサイトからの D-セリン放出が減少したことを反映する可能性がある。このほかに、脳内の D-セリン様免疫反応は、アストロサイト以外のグリア細胞だけでなく、ニューロンにも認められるため<sup>11)</sup>、ニューロンから神経インパルス非依存的に放出される D-セリンがいずれかのグリア細胞によって調節される点も今後の検討課題である。

本実験では、FC の内側前頭葉皮質への注入が、異常な行動を引き起こすこともわかった。この行動変化の中には、統合失調症様異常発現薬による移所運増増加や常同行動に類似した異常が観察された。FC による細胞外液中アミノ酸の変動との関係については、今後の検討を待たなければならないが、D-セリンの減少またはそれによる NMDA 受容体機能の低下が影響している可能性もある。これらの観察結果は、グリア細胞が脳のアミノ酸機能の調節を介して行動発現・制御に関与することを示唆しており興味深い。

## E. 結論

本研究から、グリア細胞選択的に可逆的活動性低下を引き起こすフルオロクエン酸を前頭葉皮質に灌流したところ、同部位で細胞外液中 D-セリンが有意に低下し、MAP や PCP によって生ずる過活動や種々の常同行動を含む、異常な行動変化が出現することが初めて明らかになった。D-セリンが MAP や PCP 投与後の異常行動や、ヒトの統合失調症状を改善することを考え合わせると、前頭葉のグリア細胞やそこから遊離される D-セリンの病態が、依存性薬物による脳機能障害と関係する可能性が示唆される。

### [参考文献]

- 1) Clarke DD, Nicklas WJ, Berl S: Tricarboxylic acid-cycle metabolism in brain. Effect of fluoroacetate and fluorocitrate on the labelling of glutamate, aspartate, glutamine and gamma-aminobutyrate. *Biochem J* 120:345-351, 1970.
- 2) Hashimoto A, Nishikawa T, Oka T, et al.: D-

- Alanine inhibits methamphetamine-induced hyperactivity in rats. *Eur J Pharmacol* 202: 105-107, 1991.
- 3) Hashimoto A, Oka T, Nishikawa T: Extracellular concentration of endogenous free D-serine in the rat brain as revealed by in vivo microdialysis. *Neuroscience*. 66:635-643, 1995.
  - 4) Javitt DC: Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*. 9:984-997, 2004.
  - 5) Matthews JN, Altman DG, Campbell MJ, et al.: Analysis of serial measurements in medical research. *BMJ* 300:230-235, 1990.
  - 6) 西川 徹、山本直樹、土田英人、他：哺乳類脳における内在性 D-セリン *日本神経精神薬理学雑誌* 20: 33-39, 2000
  - 7) Sakurai S, Ishii S, Umino A, et al.: Effects of psychotomimetic and antipsychotic agents on neocortical and striatal concentrations of various amino acids in the rat. *J Neurochem* 90: 1378-1388, 2004
  - 8) Schell MJ, Molliver ME, Snyder SH: D-serine, an endogenous synaptic modulator: localization to astrocytes and glutamate-stimulated release. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 92:3948-3952, 1995.
  - 9) Tanii Y, Nishikawa T, Hashimoto A and Takahashi K: Stereoselective inhibition by D- and L-alanine of phencyclidine-induced locomotor stimulation in the rat. *Brain Res*, 563:281-284, 1991
  - 10) Tanii Y, Nishikawa T, Hashimoto A, et al.: Stereoselective antagonism by enantiomers of alanine and serine of phencyclidine-induced hyperactivity, stereotypy and ataxia in the rat. *J.Pharmacol Exp Ther* .269: 1040-1048, 1994
  - 11) Yasuda E, Ma N, Semba R: Immunohistochemical evidences for localization and production of D-serine in some neurons in the rat brain. *Neurosci Lett*. 299:162-164, 2001.
- F. 研究発表**
1. 論文発表
    - (1) 原著
      - 1) Sakurai S, Ishii S, Umino A, Shimazu D, Yamamoto N, Nishikawa T: Effects of psychotomimetic and antipsychotic agents on neocortical and striatal concentrations of various amino acids in the rat. *J Neurochem* 90: 1378-1388, 2004.
      - 2) Inoue K, Yamada A, Fujii R, Nakatani J, Matsubara C, Ishii M, Aburatani H, Umino A, Nishikawa T, Takumi T: Fez1 is layer-specifically expressed in the adult mouse neocortex. *Eur J Neurosci* 20: 2909-2916, 2004.
      - 3) Fukasawa M, Aoki M, Yamada K, Iwayama-Shigeno Y, Takao H, Meerabux JMA, Toyota T, Nishikawa T, Yoshikawa T: Case-control association study of human netrin G1 gene in Japanese schizophrenia. *J Med Dent Sci* 51: 121-128, 2004.
      - 4) Fujii R, Okabe S, Urushido T, Inoue K, Tachibana T, Nishikawa T, Hicks GG, Takumi T: The RNAbinding protein TLS is located to dendritic spines by GluR5 activation and regulates spine morphology. *Curr Biol*, in press.
      - 5) Aoki-Suzuki M, Yamada K, Meerabux J, Iwayama-Shigeno Y, Ohba H, Iwamoto K, Takao H, Toyota T, Suto Y, Nakatani N, Dean B, Nishimura S, Seki K, Kato T, Itohara S, Nishikawa T, Yoshikawa T: A Family-based Association Study and Gene Expression Analyses of Netrin-G1 and -G2 Genes in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*, in press
    - (2) 著書
      - 1) 西川 徹: 5. 統合失調症. 第8章 Common Diseases ①精神疾患・心身医学. (奈良信雄編). 臨床研修実践マニュアル. pp.541-542. 南江堂, 東京, 2004.
      - 2) 大島一成、西川 徹: 18. 精神科領域の救急. 第7章経験すべき症状・病態 ①緊急を要する疾患・病態. (奈良信雄編). 臨床研修実践

- マニュアル, pp.328-331. 南江堂, 東京, 2004.
- 3) 伊藤 卓、西川 徹: 3. 最初期遺伝子と核内情報伝達系. (加藤進昌、上島国利、小山司 編). 新規抗精神病薬のすべて. pp.270-275. 先端医学社, 東京, 2004.
- (3) 総説
- 1) 西川 徹: Schizophrenia の分子病態 — 内在性D-セリンおよび発達依存的発現制御を受ける遺伝子の意義 —. 第1回 Schizophrenia 研究会 臨床精神薬理 7: 87-112, 2004.
  - 2) 西川 徹: mrt1 をめぐって.統合失調症の神経生物学. mrt1; Possible implication in the pathophysiology of schizophrenia. Schizophrenia Frontier 5: 18-24, 2004.
  - 3) 西川 徹: Special Review 脳内D-セリンの代謝と生理作用. 細胞工学. 23: 1180-1185, 2004.
  - 4) 西川 徹: 統合失調症のグルタミン酸仮説. 生体の科学 55: 544-545, 2004.
  - 5) 古田 光, 西川 徹: 統合失調症 標準治療と最新治療—メリットとデメリット法. Clin Neurosci 23: 106-107, 2005.
  - 6) 嶋津 奈, 西川 徹: モノアミン障害・アンフェタミンモデル 統合失調症の仮説とそのモデル検.分子精神医学 5: 58-63, 2005
- (4) その他
- 1) 村岡新一郎、梶井 靖、山本直樹、他: 統合失調症の発症に関与する遺伝子の発達薬理学的研究. 精神薬療研究年報. 36: 49-52, 2004.
  - 2) 内匠 透、藤井律子、吉村 淳、他: 抗精神病薬標的分子としてのRNA 結合蛋白の機能解析. 精神薬療研究年報. 36: 90-94, 2004.
2. 学会発表
- (1)特別講演・シンポジウム
- 1) 西川 徹. 統合失調症の分子メカニズムについて. 学術講演会, つくば, 2004年2月
  - 2) 西川 徹. 統合失調症の病態研究の現状と展望. 「脳疾患の病態研究と治療法開発の方向性」先端脳・脳科学総合研究センター病因遺伝子研究グループ合同ワークショップ, 和光, 2004年4月
  - 3) 西川 徹. 統合失調症の分子病態と新しい治療法開発. 第100回日本精神神経学会総会, 札幌, 2004年5月
  - 4) 西川 徹, 山本直樹, 柏 淳, 櫻井新一郎, 嶋津 奈, 谷口 豪, 金子雄一郎, 竹林裕直. 幻覚・妄想状態の発症・再発モデルとしての長期持続性行動感作現象の分子機構. 「シナプス可塑性の分子機構研究と精神神経疾患研究の接点を探る」シナプス可塑性研究会, 岡崎, 2004年5月
  - 5) 西川 徹. グルタミン酸—D-セリンシステムと統合失調症. 「統合失調症」. 神経科学会議 (シンポ宮崎 '04), 宮崎, 2004年6月
  - 6) 西川 徹, 山本直樹, 海野麻未, 櫻井新一郎, 嶋津 奈, 谷口 豪, 石井澄和, 岩間久行. D-セリンと統合失調症. 第47回日本神経化学会大会, 大阪, 2004年9月
  - 7) 西川 徹. 動物モデルによる統合失調症関連遺伝子への発達薬理学的アプローチ. 第49回日本人類遺伝学会大会 第4回東アジア人類遺伝学会連合会大会, 東京, 2004年10月
  - 8) 西川 徹. 統合失調症の分子薬理学的解析: ドーパミン受容体およびNMDA受容体作用薬を用いたアプローチ. 「統合失調症: 分子から治療まで」. 第17回ブレインサイエンスシリーズ, 千里, 2004年10月
  - 9) 西川 徹. メトアンフェタミンに発達依存的応答を示す遺伝子 mrt1 と統合失調症の逆耐性モデル. 第27回日本分子生物学会年会, 神戸, 2004年12月
- (2) 国際学会
- 1) Yamamoto N, Nishikawa T. Glutamate, D-serine and schizophrenia. International Congress of Biological Psychiatry, Sidney, February, 2004.
  - 2) Sakurai S, Ishii S, Umino A, Yamamoto N, Nishikawa T. Effects of psychotomimetic and antipsychotic agents on neocortical and striatal concentration of various free amino acids in the rat. The International Journal of Neuropsychopharmacology, XXIV, CINP Congress, Paris, June, 2004

- 3) Yamamoto N, Shimazu D, Umino A, Sakurai S, Taniguchi G, Nishikawa T. Regulation of endogenous D-serin in the cerebral neocortex. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, XXIV, CINP Congress, Paris, June, 2004
- 4) Nishikawa T, Kajii Y, Muraoka S, Fujiyama K, Hiraoka S, Umino A, Kashiwa A, Ito T, Kaneko Y, Yamamoto N. mrt1: Possible involvement in the molecular basis of behavioral sensitization, a model for stimulant-induced psychosis. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, XXIV, CINP Congress, Paris, June, 2004
- 5) Sakurai S, Ishii S, Umino A, Shimazu D, Yamamoto N, Nishikawa T. Effects of psychotropic agents on the net contents of various amino acids in the rat neocortex and striatum. *Society for Neuroscience 34<sup>th</sup> Annual Meeting, San Diego, October, 2004*
- 6) Ito T, Hiraoka S, Kashiwa A, Kaneko Y, Kurumaji A, Nishikawa T. Developmentally regulated induction of CCN1(CYR61) by NMDA antagonists in the rat neocortex. *Society for Neuroscience 34<sup>th</sup> Annual Meeting, San Diego, October, 2004.*
- (3) 国内学会  
一般学会
- 1) 宮崎 美里, 大島 一成, 車地 暁生, 西川 徹. 大学病院精神科開放病棟における抑うつ状態を呈した患者に対する小集団精神療法—障害受容の初期過程における攻撃性の表現とグループのコンテイン機能について—. 第21回日本集団精神療法学会大会, 静岡, 2004年3月.
- 2) 花村誠一, 大島一成, 安宅勝弘, 行実知昭, 岩脇 淳, 西川 徹. 統合失調症疑診群および確診群における基底症状, 陽性症状, 陰性症状間の相関. 第100回日本精神神経学会総会, 札幌, 2004年5月.
- 3) 行実知昭, 花村誠一, 中村元昭, 岩間久行, 松田博史, 大島一成, 新垣 浩, 西川 徹. 統合失調症の陰性症状と脳血流の関連. 第100回日本精神神経学会総会, 札幌, 2004年5月.
- 4) 竹内 崇, 古田 光, 平沢俊行, 行実知昭, 熱田英範, 武田充弘, 新垣 浩, 本橋伸高, 西川 徹. せん妄に対する非定型抗精神病薬の使用経験. 第100回日本精神神経学会総会, 札幌, 2004年5月.
- 5) 平沢俊行, 新垣 浩, 車地暁生, 本橋伸高, 西川 徹. 遷延性のうつ状態に donepezil, 1-dopa が有効であった1例. 東京精神医学会, 第71回学術集会, 東京, 2004年7月.
- 6) 櫻井新一郎, 石井澄和, 海野麻未, 嶋津 奈, 山本直樹, 西川 徹. 統合失調症様異常発現薬および抗精神病薬のラット脳内遊離アミノ酸含有量に対する影響. 第34回日本神経精神薬理学会, 東京, 2004年7月.
- 7) 青木美佳, 山田和男, 茂野佳美, Joanne Meerabux, 岩本和也, 大羽尚子, 鷹雄 瞳, 豊田倫子, 深澤正幸, 中谷紀章, 西村幸子, 関健二郎, Brian Dean, 加藤忠史, 糸原重美. 西川 徹, 吉川武男. ネットリン G1 遺伝子およびネットリン G2 遺伝子の統合失調症発症に及ぼす影響. 第34回日本神経精神薬理学会, 東京, 2004年7月.
- 8) 車地暁生, 伊藤 卓, 石井澄和, 西川 徹. 不安惹起物質 (FG7142) により生後発達依存性に発現するマウス脳内遺伝子に関する研究. 第34回日本神経精神薬理学会, 東京, 2004年7月.
- 9) 堀川英起, 田口裕佳子, 竹内崇, 大島一成, 西川 徹, 宮本めぐみ. 利用者から見たデイケア、スタッフからみたデイケア —大学病院デイケアにおける利用者およびスタッフの視点の比較—. 日本デイケア学会第9回年次大会, 東京, 2004年9月
- 10) 谷口 豪, 山本直樹, 土田英人, 海野麻未, 嶋津 奈, 櫻井新一郎, 西川 徹. ラット大脳皮質においてD-セリンによって発現が誘導される遺伝子 *dsr-2* の研究. 第47回日本

神経化学学会大会, 大阪, 2004年9月.

- 11) 嶋津 奈, 山本直樹, 海野麻未, 櫻井新一郎, 西川 徹. D-セリン制御分子 dsm-1 の発現クローニング. 第47回日本神経化学学会大会, 大阪, 2004年9月.
- 12) Kurumaji A, Ito T, Ishii S, Nishikawa T. Effects of anxiogenic drugs on BTG2 mRNA in the mouse brain. 第47回日本神経化学学会大会, 大阪, 2004年9月.
- 13) 山本直樹, 谷口豪, 海野麻未, 石井澄和, 櫻井新一郎, 嶋津奈, 竹内崇, 竹林裕直, 柏淳, 新垣浩, 車地暁生, 西川徹. 脳のD-セリンシステムを標的とした統合失調症の新規薬物治療法開発に関する研究. 第37回精神神経系薬物治療研究報告会, 2004年12月.

その他

- 1) 西川 徹, 車地暁生, 伊藤 卓, 海野麻未, 柏 淳, 金子雄二郎. ストレスに年齢依存的応答を示す遺伝子. 科学技術振興調整費「ストレス性脳機能障害とその修復課程の分子機構解明および治療法の開発」研究班平成15年度研究報告会, 東京, 2004年1月.
- 2) 西川 徹, 柏 淳, 伊藤 卓, 金子雄二郎, 山本直樹, 石井澄和, 海野麻未. 覚せい剤・麻薬によるラット大脳新皮質の発達依存的遺伝子応答およびアミノ酸の変化. 厚生労働科学研究費補助金(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係わる仕組みの分子生物学的解明に関する研究」班平成15年度研究報告会, 普及啓発事業, 東京, 2004年1月.
- 3) 山本直樹, 櫻井新一郎, 嶋津 奈, 谷口 豪, 竹林裕直, 石井澄和, 海野麻未, 兼松宗太郎, 金子雄二郎, 竹内崇, 柏淳, 車地暁生, 西川 徹. 脳内D-セリンシステムの分子機構とその統合失調症の病態および治療法開発における意義に関する研究. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「精神疾患の分子病態解明による新しい治療・予防法の開発に関する研究」班平成16年度研究成果報告会, 東京, 2004年12月.

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得  
本分担課題と直接関係するものはない
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
特記すべきことなし

## 多剤乱用の実態と物質誘発性精神病の遺伝子リスクファクターの解明

### FZD-3 および CYP2D6 遺伝子の検討

分担研究者：氏家 寛<sup>1</sup>

研究協力者：大谷恭平<sup>1</sup>、岸本真希子<sup>1</sup>、坂井 歩<sup>1</sup>、野村 晃<sup>1</sup>、森尾亜希子<sup>1</sup>、森田幸孝<sup>1</sup>、稲田俊也<sup>2</sup>、原野陸正<sup>2</sup>、小宮山徳太郎<sup>2</sup>、山田光彦<sup>2</sup>、関根吉統<sup>2</sup>、曾良一郎<sup>2</sup>、岩田仲生<sup>2</sup>、伊豫雅臣<sup>2</sup>、尾崎紀夫<sup>2</sup>、黒田重利<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 岡山大学大学院医歯学総合研究科精神神経病態学分野、<sup>2</sup> Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA)

#### [研究要旨]

9 医療機関の受診者のうち 218 名の覚せい剤もしくはその他の薬物使用者から情報を得た。このうち、151 名は多剤乱用があり、シンナーの併用が最も多く、ついで大麻、LSD、コカインの順であった。マジックマッシュルーム乱用が 1 名、エクスタシー (MDMA) 乱用者は 6 名であった。MDMA 乱用者全員が 5 種以上の重度多剤乱用者であった。覚せい剤使用歴もあったが、4 名で単純使用であり、覚せい剤依存も精神病障害も生じてない点が特徴のようであった。2) 覚せい剤依存・精神病の遺伝子リスクファクターの解析では、FZD-3 遺伝子では遺伝子全体をカバーする 3 カ所の SNP を解析したところ、各 SNP では相関がなかったが、ハプロタイプ解析では有意な相関が見られた。覚せい剤の代謝に関わる CYP2D6 遺伝子では酵素欠損する\*5、活性低下する\*10 アレルはいずれも覚せい剤依存・精神病の危険因子ではなく、また、予後や経過にも影響を与えていないことがわかった。ただし、変異アレルを 2 つ有すると有意に覚せい剤依存に発展しにくいことが明らかとなった。しかし、これらの結果は症例数が十分ではないので、今後、症例数を増やして確認する予定である。

#### A. 研究目的

本邦での薬物乱用では、覚せい剤乱用による逮捕者が最も多く、また、それによる精神病性障害患者も多く、以前より社会問題となっている。最近では、多種類の薬物の乱用も急速に増加してきており、多剤乱用患者の比率が増加してきていることが指摘されている。この多剤乱用においては、従来のシンナーに加えて大麻、

コカイン、モルヒネなどの急増が報告されているが、これ以外に、最近若者の間では MDMA (エクスタシー) や未規制薬物の乱用が爆発的に増えていることが指摘されている。しかし、これらの乱用実態や、特に精神毒性などについての知見は限られている。そこで、多剤乱用の臨床実態や乱用による精神毒性について精神科病院への受診者を対象に調査していく。また、これら多剤乱用や物質誘発性精神病における遺伝子

リスクファクターを解明する。

## B. 研究方法

### 1. 薬物依存の臨床実態

薬物使用者で9医療機関またはその関連病院（久留米大学病院、岡山大学病院、名古屋大学病院、藤田保健衛生大学病院、浜松医科大学病院、千葉大学病院、国立精神神経センター武蔵病院、昭和大学付属烏山病院、慶応義塾大学病院）に、薬物使用等の主訴で受診をした患者から問診にて薬物使用歴、特に多剤併用の内容、未規制薬物使用の有無について聴取した。

### 2. 遺伝子リスクファクターの解析

薬物依存に影響を与えると考えられる候補遺伝子の中から、本年度は Wnt シグナル系の frizzled-3 (FZD3) 遺伝子と覚せい剤の代謝に関わる CYP2D6 を解析した。

対象者から末梢血 6ml を採血し、スタンダードな方法でゲノム DNA を抽出し、以後の解析に使用した。FZD-3 遺伝子では、-11493A>G、IVS3+258T>C、435G>A の3ヶ所を既報に従い解析した。435G>A はエクソン5に存在するが、サイレント変異である。CYP2D6 では日本人でのアレル頻度が1%以上である\*1 (wild type)、\*5、\*10 を解析した。統計には $\chi^2$ 二乗検定、Fisher's exact test を用いた。連鎖不平衡およびハプロタイプ解析には EH program (SNPAlyze software、Dynacom, 横浜) を用いた。

## C. 研究結果

### 1. 薬物依存の臨床実態

平成16年12月までに上記した9医療期間を受診し、面接にて臨床情報が得られたのは218名であった。平成15年度までは覚せい剤使用者を対象としていたが、平成16年度からは乱用薬物使用者すべてを対象にしたが、現在のところ、

臨床情報が得られたのは、すべて覚せい剤使用者であった。男性174名(79.8%)女性44名(20.2%)であった。平均年齢は36.8 $\pm$ 11.8歳であった。このうち、覚せい剤依存症が211名で、このうち192名(91.0%)は薬物誘発性精神病性障害を伴っていた。反対に依存症のみで精神病性症状を呈したことの無い者は19名(9.0%)いた。また、覚せい剤使用歴はあるが、依存に至らなかった者が15名(全体の6.9%)みられた。

覚せい剤の初回使用年齢は21.2 $\pm$ 5.7歳で、使用方法は185名(86.4%)が静注で、このうち5名が内服、6名が吸引、1名が筋注を併用していた。一方、27名(12.6%)は吸引のみ、2名(0.9%)で内服のみで使用していた。これら、非静注使用者の平均年齢は28.9 $\pm$ 6.8歳と約9歳若い、平均初回使用年齢は21.0 $\pm$ 4.1歳であり全体と差がなかった。受信時年齢が30歳以下でみると、静注法が61名(75.3%)、非静注法が20名(24.7%)で、受信時年齢が31歳以上では静注法が93.2%、非静注法が6.8%であった。

多剤乱用の有無では、61名(28.0%)が覚せい剤のみで、残り72.0%は覚せい剤以外のなんらかの乱用薬物の使用経験があった。乱用薬物の種類では2種類が80名、3種類が25名、4種類が19名、5種類以上が26名であった。その内容ではシンナーが最も多く、80名で、多くはシンナーから覚せい剤への移行組であった。次いで大麻69名、コカイン32名、LSD32名、睡眠薬(プロバリン含む)30名、ヘロイン・モルヒネ18名、鎮咳剤16名などの順であった(重複含む)。乱用薬物を比較的入手のしやすいシンナー、睡眠薬、アルコール、鎮咳剤などに限られているものを軽度多剤乱用、大麻、LSD、コカインなど入手しにくい者まで使用している者を重度多剤乱用と定義すると、前者が76名で、後者が81名であった。

MDMA 使用者は6名で、未規制ドラッグ系で

はマジックマッシュルーム（現在麻薬指定）が1名みられたのみであった。MDMA 使用者の特徴としては、全員が5剤以上の重度多剤乱用者であり、覚せい剤も使用しているが、そのうち4名が使用経験有り、依存も精神病も形成されていなかった。以下に2症例を示す。

#### 症例1、31歳女性

覚せい剤、大麻、鎮咳剤、睡眠薬の乱用歴がある。覚せい剤は吸引使用で、依存も精神病症状も生じていない。MDMA はクラブで盛り上がる目的で使用。クラブの主催者やそのメンバーがまとめ買いして準備したものを1錠5000円で購入し、以前はオウム真理教のマークが入ったものがあった。1錠で一晩クラブで過ごすことが出来た。薬物の効果としては、仲間と打解けやすくなりグループトラップと呼ぶ恋愛気分になったりする。生理や腹痛時の服用では、服用後15分くらいで嘔吐することがあっても効果は持続するとのこと。MDMA に対する渴望や精神病症状は生じていない。

#### 症例2、46歳、男性

覚せい剤、シンナー、大麻、コカイン、ヘロイン、睡眠薬の乱用歴がある。覚せい剤では精神依存および精神病性障害を有している。MDMA は知人からもらって使用し、使用回数は2、3回であった。効果がなくて、「グニャンとする感じ」で、その為あんまりやらなかった。MDMA 使用で覚せい剤精神病の自然再燃は生じていない。

## 2. FZD-3 遺伝子解析結果

-11493A>G、IVS3+258T>C、435G>A の3ヶ所の SNP を調べた。どの SNP も覚せい剤依存、覚せい剤精神病と相関はみられなかった（表1）。ただ、IVS3+258T>C の遺伝子型で覚せい剤依存および精神病で、アレル頻度で精神病と相関傾向が見られた。clinical phenotype での検討では、

初回使用年齢、精神病潜時、精神病予後、自然再燃の合併の有無などにも影響していなかった。多剤乱用の有無で IVS3+258T>C が、重度多剤乱用で 435G>A が有意な相関を示した。オッズ比はそれぞれ 1.7 (95%IC; 1.3-2.2)、1.6 (95%IC; 1.2-2.0) であった。

表1. FZD-3 遺伝子との相関解析

-11493A>G (Ode 1)									
rs3757888									
Group	N	Genotype			Allele				
		A/A(%)	A/G(%)	G/G(%)	p value	A(%)	G(%)	p value	
Control	237	205(86.5)	31(13.1)	1(0.4)		441(93.0)	33(7.0)		
METH Dependence/Psychosis	166	138(83.1)	26(15.7)	2(1.2)	0.5	302(91.0)	30(9.0)	0.28	
METH Psychosis	141	118(83.7)	21(14.9)	2(1.4)	0.5	257(91.1)	25(8.9)	0.4	
Subcategories of METH Dependence/Psychosis									
Age of First Use									
20y<	69	60(87.0)	8(11.6)	1(1.4)		128(92.8)	10(7.2)		
20y=	95	77(81.1)	17(17.9)	1(1.0)	0.53	171(90.0)	19(10.0)	0.44	
Latency of Psychosis									
3y<	57	47(82.5)	9(15.8)	1(1.7)		103(90.4)	11(9.6)		
3y=	79	68(86.1)	10(12.7)	1(1.2)	0.82	146(92.4)	12(7.6)	0.66	
Prognosis of Psychosis									
Transient	85	75(89.4)	7(8.2)	2(2.4)		159(93.5)	11(6.5)		
Prolonged	53	42(79.2)	11(20.8)	0(0.0)	0.05	95(89.6)	11(10.4)	0.26	
Spontaneous Relapse of psychotic symptoms									
+	64	54(84.4)	9(14.1)	1(1.5)		117(91.4)	11(8.6)		
-	77	64(83.1)	12(15.6)	1(1.3)	1	140(90.9)	14(9.1)	1	
Poly-drug abuse									
- or mild	97	79(81.4)	17(17.5)	1(1.1)		175(90.2)	19(9.8)		
heavy	62	55(88.7)	6(9.7)	1(1.6)	0.36	116(93.5)	8(6.5)	0.41	
Poly-drug abuse									
-	45	38(84.4)	7(15.6)	0(0.0)		83(92.2)	7(7.8)		
+	114	96(84.2)	16(14.0)	2(1.8)	0.9	208(91.2)	20(8.8)	1	
IVS3+258T>C (Rsa I)									
rs960914									
Group	N	Genotype			Allele				
		T/T(%)	T/C(%)	C/C(%)	p value	T(%)	C(%)	p value	
Control	231	56(24.2)	135(58.5)	40(17.3)		247(53.5)	215(46.5)		
METH Dependence/Psychosis	163	24(14.7)	108(66.3)	31(19.0)	0.07	156(47.9)	170(52.1)	0.12	
METH Psychosis	139	20(14.4)	91(65.5)	28(20.1)	0.07	131(47.1)	147(52.9)	0.09	
Subcategories of METH Dependence/Psychosis									
Age of First Use									
20y<	68	11(16.2)	46(67.6)	11(16.2)		68(50.0)	68(50.0)		
20y=	93	13(14.0)	61(65.6)	19(20.4)	0.77	87(46.8)	99(53.2)	0.57	
Latency of Psychosis									
3y<	57	6(10.5)	36(63.2)	15(26.3)		48(42.1)	66(57.9)		
3y=	77	13(16.9)	51(66.2)	13(16.9)	0.32	77(50.0)	77(50.0)	0.22	
Prognosis of Psychosis									
Transient	84	10(11.9)	57(67.9)	17(20.2)		77(45.8)	91(54.2)		
Prolonged	52	9(17.3)	32(61.5)	11(21.2)	0.63	50(48.1)	54(51.9)	0.8	
Spontaneous Relapse of psychotic symptoms									
+	63	10(15.9)	40(63.5)	13(20.6)		60(47.6)	66(52.4)		
-	76	10(13.2)	51(67.1)	15(19.7)	0.88	71(46.7)	81(53.3)	0.9	
Poly-drug abuse									
- or mild	95	9(9.5)	63(66.3)	23(24.2)		81(42.6)	109(57.4)		
heavy	61	11(18.0)	42(69.0)	8(13.0)	0.11	64(52.5)	58(47.5)	0.1	
Poly-drug abuse									
-	42	1(2.4)	29(69.0)	12(28.6)		31(36.9)	53(63.1)		
+	114	19(16.7)	76(66.6)	19(16.7)	0.02	114(50.0)	114(50.0)	0.04	

435G>A (A11)

rs2241802 Group	N	Genotype			p value	Allele		p value
		A/A(%)	A/G(%)	G/G(%)		A(%)	G(%)	
Control	241	67(27.8)	125(51.9)	49(20.3)		259(53.7)	223(46.3)	
METH Dependence/Psychosis	160	39(24.3)	80(50.0)	41(25.7)	0.43	158(49.4)	162(50.6)	0.23
METH Psychosis	136	35(25.7)	71(52.2)	30(22.1)	0.87	141(51.8)	131(48.2)	0.65

Subcategories of METH Dependence/Psychosis

Age of First Use	N	A/A(%)	A/G(%)	G/G(%)	p value	A(%)	G(%)	p value
20y<	66	15(22.7)	33(50.0)	18(27.3)		63(47.7)	69(52.3)	
20y>=	92	24(26.1)	47(51.1)	21(22.8)	0.79	95(51.6)	89(48.4)	0.57

Latency of Psychosis

3y<	N	A/A(%)	A/G(%)	G/G(%)	p value	A(%)	G(%)	p value
3y<	56	18(32.2)	25(44.6)	13(23.2)		61(54.5)	51(45.5)	
3y>=	75	15(20.0)	44(58.7)	16(21.3)	0.21	74(49.3)	76(50.7)	0.45

Prognosis of Psychosis

Transient	N	A/A(%)	A/G(%)	G/G(%)	p value	A(%)	G(%)	p value
Transient	79	15(19.0)	44(55.7)	20(25.3)		74(46.8)	84(53.2)	
Prolonged	54	18(33.3)	27(50.0)	9(16.7)	0.15	63(58.3)	45(41.7)	0.08

Spontaneous Relapse of psychotic symptoms

+	N	A/A(%)	A/G(%)	G/G(%)	p value	A(%)	G(%)	p value
+	63	15(23.8)	34(54.0)	14(22.2)		64(50.8)	62(49.2)	
-	73	20(27.4)	37(50.7)	16(21.9)	0.87	77(52.7)	69(47.3)	0.81

Poly-drug abuse

- or mild	N	A/A(%)	A/G(%)	G/G(%)	p value	A(%)	G(%)	p value
- or mild	94	27(28.7)	55(58.5)	12(12.8)		109(58.0)	79(42.0)	
heavy	59	13(22.0)	22(37.3)	24(40.7)	0.00046	48(40.7)	70(59.3)	0.0034

Poly-drug abuse

-	N	A/A(%)	A/G(%)	G/G(%)	p value	A(%)	G(%)	p value
-	49	13(30.2)	25(58.1)	5(11.7)		51(59.3)	35(40.7)	
+	110	27(24.5)	52(47.3)	31(28.2)	0.09	106(48.2)	114(51.8)	0.098

3 SNP 間の連鎖不平衡を調べると、3 SNP 間に連鎖不平衡がみられたので、multilocus 解析で検討したところ、3 SNP での相関が最も強く (p=0.0027)、ハプロタイプG-T-A が危険因子、G-T-G が保護因子であることがわかった (表2)。しかし、ハプロタイプ頻度は3-4%程度であり、覚せい剤依存症患者全体における影響は限定的なものと考えられた。

表2. FZD-3 遺伝子ハプロタイプ解析

SNP1	SNP2	SNP3	constorols	MAP	p-value
A	T	G	0.435	0.382	0.15
A	C	A	0.401	0.413	0.73
A	C	G	0.069	0.104	0.095
G	T	A	0.044	0.080	0.038
G	T	G	0.030	0.005	0.012
A	T	A	0.021	0.008	0.14
G	C	A	0.000	0.009	0.048
G	C	G	0.000	0.000	-

### 3. CYP2D6 遺伝子解析結果

2D6 遺伝子の wild type である\*1 および変異アレルである\*5、\*10 の頻度はそれぞれ、48.3%、4.8%、46.9%であった。CYP2D6 の遺伝子型およびアレル頻度は覚せい剤依存症、覚せい剤精神病とは相関しなかった (表3)。また、clinical phenotype での検討でも、どの臨床特性とも相関を示さなかった。

表3

2D6 Group	N	Genotype					p value
		*1/*1	*1/*10	*1/*5	*10/*10	*5/*10	
Control	237	29.4%	31.1%	6.8%	29.9%	2.8%	0.0%
METH Dependence/Psychosis	166	34.4%	39.3%	3.7%	19.0%	3.7%	0.0%
METH Psychosis	141	34.4%	39.7%	3.3%	19.9%	2.6%	0.0%

Clinical Phenotypes

Age of First Use	N	*1/*1	*1/*10	*1/*5	*10/*10	*5/*10	*5/*5	p value
20y<	82	34.1%	39.0%	3.7%	17.1%	6.1%	0.0%	
20y>=	91	37.4%	35.2%	3.3%	22.0%	2.2%	0.0%	

Latency of Psychosis

3y<	N	*1/*1	*1/*10	*1/*5	*10/*10	*5/*10	*5/*5	p value
3y<	87	39.1%	32.2%	3.4%	21.8%	3.4%	0.0%	
3y>=	61	30.0%	48.3%	3.3%	16.7%	1.7%	0.0%	

Prognosis of Psychosis

Transient	N	*1/*1	*1/*10	*1/*5	*10/*10	*5/*10	*5/*5	p value
Transient	86	32.6%	40.7%	4.7%	18.6%	3.5%	0.0%	
Prolonged	64	37.5%	37.5%	1.6%	20.3%	3.1%	0.0%	

Spontaneous Relapse of psychosis

+	N	*1/*1	*1/*10	*1/*5	*10/*10	*5/*10	*5/*5	p value
+	101	36.6%	37.6%	2.0%	18.8%	5.0%	0.0%	
-	70	34.3%	35.7%	5.7%	22.9%	1.4%	0.0%	

Poly-drug abuse

- or mild	N	*1/*1	*1/*10	*1/*5	*10/*10	*5/*10	*5/*5	p value
- or mild	99	36.4%	39.4%	3.0%	19.2%	2.0%	0.0%	
heavy	69	33.3%	37.7%	4.3%	17.4%	7.2%	0.0%	

2D6 Group	N	Allele			p value
		*1	*5	*10	
Control	474	48.3%	4.8%	46.9%	
METH Dependence/Psychosis	332	55.8%	3.7%	40.5%	
METH Psychosis	282	56.0%	3.0%	41.1%	

Clinical Phenotypes

Age of First Use	N	*1	*5	*10	p value
20y<	164	55.5%	4.9%	39.6%	
20y>=	182	56.6%	2.7%	40.7%	

Latency of Psychosis

3y<	N	*1	*5	*10	p value
3y<	174	56.9%	3.4%	39.7%	
3y>=	122	55.8%	2.5%	41.7%	

Prognosis of Psychosis

Transient	N	*1	*5	*10	p value
Transient	172	55.2%	4.1%	40.7%	
Prolonged	128	57.0%	2.3%	40.6%	

Spontaneous Relapse of psychosis

+	N	*1	*5	*10	p value
+	202	56.4%	3.5%	40.1%	
-	140	55.0%	3.6%	41.4%	

Poly-drug abuse

- or mild	N	*1	*5	*10	p value
- or mild	198	57.6%	2.5%	39.9%	
heavy	138	54.3%	5.8%	39.9%	

### D. 考察およびまとめ

精神科病院ベースでの調査では、未規制ドラッグや最近急増している MDMA 使用によって受診する者は非常に少ないことがわかった。元々、この調査は覚せい剤使用者を中心にしていたというバイアスも影響していると考えられるが、国立精神神経センター精神保健研究所による全国の精神科医療施設へのアンケート調査でも同様の結果が報告されている<sup>1)</sup>。2002 年度の結果では、MDMA 使用者は 31 例、マジックマッシュルーム使用者 31 例で、未規制ドラッグの報告はない。一方で、これら薬剤による急性中毒による救急受診の報告はいくつかみられる<sup>2)</sup> こと

から、依存や精神病障害が生じにくいのか、もしくは、生じても精神科受診するほどまでに困らない程度に留まるのかもしれない。本研究で問診できた2例のMDMA乱用者の使用体験をみても、少なくとも渴望レベルの依存は生じていない。また、覚せい剤精神病を既往に持つ例でも、その再燃を誘発していない。MDMA乱用者6名での臨床特性をみると、全員が5種類以上の重度多剤乱用群であることが注目される。次々と多種類の薬物乱用の中でMDMAも乱用している。この6名の患者全員も覚せい剤を使用しているが、そのうち4名は乱用止まり、すなわち、依存も精神病症状も生じていない点も特徴的であった。大胆に推測すれば、シンナーや覚せい剤などを乱用しても強い依存が生じない一群があり、これらの者が新たな刺激を求め、多種類の薬物を乱用し、その中でMDMAや恐らく未規制ドラッグなども使用しているのではないかと考えられる。つまり、これまでは、遺伝的に薬物依存の形成されにくい人が、覚せい剤などの昔から乱用されている薬物に依存に陥らなかったため、更に、いろいろ乱用したと考えられるが、現在はMDMAなどが安価で容易な薬物として流行しており、新たなgatewayドラッグとなる可能性があるため、遺伝的に依存になりやすい人もこれらを乱用する可能性があるため、MDMAで強い依存や精神病性障害を生じてくる症例がでてくると予想される。

遺伝子リスクファクターではFZD-3遺伝子とCYP2D6遺伝子を解析した。Wntシグナル経路は神経発達の様々な過程に関係しており、frizzled蛋白はWntリガンドに対する受容体として同定されている<sup>3)</sup>。FZD-3はfrizzled蛋白の一つで、神経堤の形成や中枢神経系における軸索の発達に関わっている<sup>4, 5)</sup>。最近、われわれはFZD-3遺伝子が統合失調症と相関すると報告した<sup>6)</sup>。この結果は、その後支持する報告<sup>7)</sup>と否

定する報告<sup>8, 9)</sup>がある。今回の覚せい剤精神病での検討では、ハプロタイプで相関があり、覚せい剤精神病と統合失調症の類似性を考慮すると、興味深い結果である。ただ、危険因子、もしくは防禦因子となるhaplotype頻度は5%以下と少ないため、覚せい剤精神病患者全体では、FZD-3遺伝子多型による影響は限定的と考えられる。

methamphetamineの代謝では、約20%は未変化体で尿に排泄されるが、残りは主に肝臓で代謝され、N-脱メチル化、β水酸化、脱アミノ化、グルクロン酸抱合される<sup>10)</sup>。CYP2D6が重要で、最初のステップであるN-脱メチル化とβ水酸化を担っている。人ではN-脱メチル化が、齧歯類ではβ水酸化が重要と言われる。CYP2D6遺伝子には多くの多型があり、酵素活性が変化する。このうち、日本人では活性が低下する\*10アレル、酵素欠損する\*5が比較的多い<sup>11)</sup>。逆に、欧米人に多い\*3、\*4アレル、アフリカ人に多い\*17はほとんどない<sup>12)</sup>。CYP2D6遺伝子多型による覚せい剤の代謝の違いが、精神毒性や神経毒性に影響を与える可能性があると考え、これらを解析した。その結果、現時点では、これら多型の遺伝子型、アレル頻度は覚せい剤依存、精神病の危険因子ではなかった。また、各臨床特性にも大きな影響を与えていなかった。ただ、変異アレルを2つ持っている者(\*10/\*10、\*5/\*10)は覚せい剤依存症では22.7%、未使用コントロールでは32.8%で、弱いながら有意であった( $\chi^2=4.28$ ,  $P=0.038$ )。オッズ比は0.60(95%IC;0.47-0.77)であった。また、11人とNが少ないが、乱用のみでは36.4%であった。乱用のみのものは、覚せい剤使用しても依存が形成されなかったのであり、言い換えると使用コントロールとも言える。すなわち、2D6変異アレルを2個持つ者は、覚せい剤代謝が低下し、覚せい剤不耐性を示し、そのため、覚せい剤依存の防禦因子となっている可能性がある。ただ