

- polymorphisms in methamphetamine psychosis/dependence. The Society for Neuroscience (SFN) 35th Annual Meeting, Washington D.C., USA [2005/11/12-16]
- 17) Matsuzawa D, Hashimoto K, Shimizu E, Maeda K, Suzuki Y, 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. Haplotype analysis of PICK1 gene polymorphisms and association with methamphetamine abusers in Japanese subjects. The Society for Neuroscience (SFN) 35th Annual Meeting, Washington D.C., USA [2005/11/12-16]
- 18) Ohara A, Numachi Y, Kobayashi H, Yamashita M, Fukushima S, Ohmi K, Hata H, Iwamura T, Uhl GR, Sora I. Hyperthermia and methamphetamine in vesicular monoamine transporter 2 hetero knock-out mice. The Society for Neuroscience (SFN) 35th Annual Meeting, Washington D.C., USA [2005/11/12-16]
- 19) Yamashita M, Fukushima S, Ohmi K, Shen HW, Hall FS, Uhl GR, Numachi Y, Kobayashi H, Sora I. Normalization of prepulse inhibition deficits in dopamine transporter knock-out mice by selective and nonselective norepinephrine transporter inhibitors. The Society for Neuroscience (SFN) 35th Annual Meeting, Washington D.C., USA [2005/11/12-16]
- 20) Fukushima S, Shen HW, Yamashita M, Hagino Y, Ikeda K, Numachi Y, Kobayashi H, Hall FS, Uhl GR, Sora I. Effects of norepinephrine and serotonin reuptake inhibitors on hyperactivity in dopamine transporter knock-out mice. The Society for Neuroscience (SFN) 35th Annual Meeting, Washington D.C., USA [2005/11/12-16]
- 21) Harburg GC, Hall FS, Harrist AV, Sora I, Uhl GR, Eisch AJ. Knock-out of the opioid receptor enhances survival of progenitor cells in the adult hippocampus. The Society for Neuroscience (SFN) 35th Annual Meeting, Washington D.C., USA [2005/11/12-16]
- 22) Numachi Y, Ohara A, Kobayashi H, Yamashita M, Fukushima S, Ohmi K, Yamamoto H, Iwamura T, Hall FS, Ledch K, Murphy DL, Uhl GR, Sora I. Lethality and hyperthermia induced by MDMA in dopamine and/or serotonin transporter knock-out mice. The Society for Neuroscience (SFN) 35th Annual Meeting, Washington D.C., USA [2005/11/12-16]
- 23) Arai M, Obata N, Haga S, Yoshida Y, Yamada K, Toyota T, Ujike H, Sora I, Yoshikawa T, Itokawa M. Association study of reelin gene polymorphisms with schizophrenia in the Japanese population. The Society for Neuroscience (SFN) 35th Annual Meeting, Washington D.C., USA [2005/11/12-16]
- 24) Yamamoto H, Kamegaya E, Takamatsu Y, Imai K, Yamamoto T, Hagino Y, Irago M, Kasai S, Numachi Y, Sora I, Koga H, Ikeda K. Chronic methamphetamine treatment followed by long-term withdrawal disrupted opioid receptor expression in the frontal cortex of mouse. The Society for Neuroscience (SFN) 35th Annual Meeting, Washington D.C., USA [2005/11/12-16]

- 25) Takahashi M, Drgon T, Walther D, Kobayashi H, Ujike H, Komiyama T, Harano M, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iyo M, Iwata N, Yamada M, Sora I, Uhl GR. Vesicular monoamine transporter 2 (SLC18A2) in methamphetamine abusers: Selective methylation of 5'USF1 binding sites in B haprotypes. The Society for Neuroscience (SFN) 35th Annual Meeting, Washington D.C., USA [2005/11/12-16]
- 26) Perona MTG, Waters S, Hall FS, Sora I, Lesch K, Murphy DL, Caron M, Uhl GR. Antidepressant-like effects of DAT, SERT, and NET gene knock-out on behavior in the forced swim test. The Society for Neuroscience (SFN) 35th Annual Meeting, Washington D.C., USA [2005/11/12-16]
- 27) 曾良一郎. モノアミン・オピオイド神経伝達と精神神経疾患. 第7回東北大学学際ライフサイエンスシンポジウム, 仙台 [2005/1/21]
- 28) 曾良一郎. 特別講演II: 抗うつ薬とモノアミン再取り込み機序. 第10回臨床痴呆研究会, 仙台 [2005/2/10]
- 29) 池田和隆, 高松幸雄, 萩野洋子, 中本百合江, 吉井光信, 福島攝, 曾良一郎. ADHDのモデル動物の解析 Analyses of ADHD model animal. 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
- 30) Kasai S, Ide S, Uhl GR, Sora I, Ikeda K. A possible genetic mechanism underlying individual differences in opiate sensitivity: CXBK mouse as a model for reduced opiate sensitivity. Neuroscience 2005 Satellite Symposium, Yokohama [2005/7/24]
- 31) Sora I, Yamashita M, Fukushima S. Monoamine neurotransmission and control of emotion. Symposium: Neurobiology of impulse control and its disorders. 第28回日本神経科学大会/Neuroscience 2005, 横浜 [2005/7/26]
- 32) 曾良一郎. カテコールアミン: 最新の話題 大脳基底核・辺縁系ドーパミン神経回路. 第9回神経伝達物質研究会, 東京 [2005/9/10]
- 33) 7. 曾良一郎. 脳の発達障害ADHDはどこまでわかったか?. 第8回若手研究者のための生命科学セミナー, “ストレスから精神疾患に迫る” -ストレスが脳を変える- 東京 [2005/10/14]
- 34) 曾良一郎. 特別講演: モノアミン神経伝達と情動・認知機能. 2006年ニューロトランスミッター研究会, 弘前市 [2006/1/27]
- 35) 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]
- 36) 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]
- 37) 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]
- 38) 伊藤千裕, 斎藤淳, 岩渕健太郎, 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]
- 39) 高橋長秀, 尾崎紀夫, 稲田俊也, 池田匡志, 前野信久, 斎藤真一, 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]
- 40) 前野信久, 高橋長秀, 斎藤真一, 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]
- 41) 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]
- 42) 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.  $\mu$  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相関解析. 第14回神経行動薬理若手研究者の集い, 横浜 [2005/3/21]
- 43) 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]
- 44) 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porter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]
- 45) 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porter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]
- 46) 間宮隆吉, 曾良一郎, Uhl GR, 鶴飼良. 水探索試験での endomorphine-1 の学習記憶過程における役割. 第78回日本薬理学会年会, 横浜 [2005/3/22-25]
- 47) 間宮隆吉, 曾良一郎, Uhl GR, 鶴飼良.

- 水探索試験の学習記憶試験としての有用性. 第78回日本薬理学会年会, 横浜 [2005/3/22-25]
- 48) 山下元康, 伊藤文晃, 島袋仁, 中村真樹, 坂本修一, 小原可久, 小林秀昭, 沼知陽太郎, 鈴木陽一, 松岡洋夫, 曾良一郎. 統合失調症における主観的刺激音強度評価尺度を用いたプレパルス・インヒビション (PPI-PSI). 第101回日本精神神経学会, 大宮 [2005/5/18-20]
- 49) 山下元康, 有銘預世布, 福島攝, 小林秀昭, 沼知陽太郎, 松岡洋夫, 曾良一郎. ドーパミンノックアウトマウスを用いたプレパルスインヒビションと移所運動量におけるアリピプラゾールの効果の検討. 第2回DPA研究会, 大阪 [2005/7/5]
- 50) 福島攝, 畑春実, 小原可久, 沈昊偉, 近江香予, 池田和隆, 小林秀昭, 沼知陽太郎, 曾良一郎. モノアミントランスポーター発現変異マウスにおける中枢刺激薬による逆耐性形成の変化. 日本神経精神薬理学雑誌25 ;340 (2005), 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
- 51) 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, 岩田健, 沼知陽太郎, 曾良一郎, 古閑比佐志, 池田和隆. 覚せい剤連続投与はマウス脳のキネシンの発現を増加させる. 日本神経精神薬理学雑誌25 ;341 (2005), 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
- 52) 笠井慎也, 韓文華, 畑春実, 高橋雄大, 高松幸雄, 山本秀子, George R. Uhl, 曾良一郎, 池田和隆. モルヒネ感受性に対するミューオピオイド受容体遺伝子3'非翻訳領域の関与 Involvement of 3'UTR of mu opioid receptor gene in morphine analgesia. 日本神経精神薬理学雑誌 25; 346 (2005), 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
- 53) 小林秀昭, 仲真樹, 近江香予, 沼知陽太郎, 曾良一郎. セロトニントランスポーター欠損マウスのドーパミン神経細胞内におけるセロトニンの局在 Localization of 5-HT in DA neuron of 5-HT transporter knockout mouse. 日本神経精神薬理学雑誌25 ;311 (2005), 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
- 54) 山下元康, 福島攝, 小林秀昭, 近江香予, 沼知陽太郎, 曾良一郎. ノルエピネフリン取り込み阻害剤によるプレパルス・インヒビション改善効果 Recovery of prepulse inhibition with norepinephrine reuptake blocker. 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
- 55) 山下元康, 沼知陽太郎, 福島攝, 吉田寿美子, 小林秀昭, 曾良一郎. ドーパミン神経伝達過剰マウスモデルにおける認知・注意機能障害 Impairment of cognition and attention in hyperdopaminergic mice. 日本神経精神薬理学雑誌25 ;310 (2005), 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
- 56) 森田幸孝, 氏家寛, 田中有史, 野村晃, 大谷恭平, 内田有彦, 森尾亜希子, 稲田俊也, 原野陸正, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 関根吉統, 岩田仲生, 伊豫雅臣, 曾良一郎, 尾崎紀夫, 黒田重利. The human fatty acid amide hydrolase の機能的遺伝子多型と覚せい剤依

- 存症および統合失調症との関連研究. 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
- 57) 福島攝, 沈昊偉, 山下元康, 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ドーパミントランスポーター欠損マウスにおけるSSRIの効果. 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
- 58) 岸本真希子, 氏家寛, 田中有史, 野村晃, 大谷恭平, 森田幸孝, 森尾亜希子, 原野陸正, 稲田俊也, 山田光彦, 小宮山徳太郎, 関根吉統, 岩田仲生, 曾良一郎, 伊豫雅臣, 尾崎紀夫, 黒田重利. FZD3遺伝子と覚醒剤精神病の関連研究. 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
- 59) 橋本佐, 橋本謙二, 松澤大輔, 清水栄司, 関根吉統, 稲田俊也, 尾崎紀夫, 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, 伊豫雅臣. 覚醒剤精神病とGlutathione S-transferase T1 (GSTT1) 遺伝子多型との関連について. 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
- 60) 森尾亜希子, 氏家寛, 野村晃, 田中有史, 森田幸孝, 大谷恭平, 岸本真希子, 稲田俊也, 原野陸正, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 関根吉統, 岩田仲生, 伊豫雅臣, 曾良一郎, 尾崎紀夫, 黒田重利. CART遺伝子と覚せい剤依存症との関連研究. 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
- 61) 小林秀昭, 仲真樹, 畑春実, 氏家寛, 尾崎紀夫, 関根吉統, 稲田俊也, 原野陸生, 岩田仲生, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 伊豫雅臣, 沼知陽太郎, 糸川昌成, 曾良一郎. メタンフェタミン依存と $\delta$ オピオイド受容体(OPRD)遺伝子多型に関する関連研究 Delta-opioid receptor gene polymorphisms in MAP dependence/psychosis. 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
- 62) 沼知陽太郎, 山下元康, 福島攝, 小原可久, 近江香予, 山本秀子, 岩村樹憲, 岩淵好治, 小林秀昭, 曾良一郎. セロトニン系乱用薬MDMA、5-MeO-DIPTの神経毒性. 日本神経精神薬理学雑誌 25; 343 (2005), 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
- 63) 飯嶋良味, 稲田俊也, 有波忠雄, 大槻露華, 前田貴記, 岩下覚, 尾崎紀夫, 伊豫雅臣, 原野陸生, 山田光彦, 関根吉統, 曾良一郎, 小宮山徳太郎, 岩田仲生, 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). 覚醒剤精神病におけるChromogranin B遺伝子の解析 An association study of methamphetamine psychoses with CHGB. 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
- 64) 山本秀子, 亀ヶ谷悦子, 高松幸雄, 萩野洋子, 山本敏文, 今井一秀, 島田希代, 岩田健, 沼知陽太郎, 曾良一郎, 古関比佐志, 池田和隆. 覚せい剤連続投与はマウス海馬のキネシンの発現を増加させる Chronic MAP treatment induced kinesin expression in mouse hippocampus. 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]
- 65) 新井誠, 中島みずほ, 小幡菜々子, 山田和男, 羽賀誠一, 豊田倫子, 氏家寛, 曾良一郎, 池

田和彦, 吉川武男, 糸川昌成. 統合失調症におけるリーリン遺伝子の解析. 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/7/6-8]

66) 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取り込み. 第28回日本神経科学大会/Neuroscience 2005, 横浜 [2005/7/26-28]

67) 山下元康, 伊藤文晃, 島袋仁, 中村真樹, 小原可久, 小林秀昭, 沼知陽太郎, 松岡洋夫, 曾良一郎. Prepulse inhibition of perceived stimulus intensity の 研 究. Schizophrenia symposium, 仙台 [2005/7/30]

68) 青山渚, 北市清幸, 高橋長秀, 齋藤真一, 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, 稲田俊也, 尾崎紀夫. SLC22A3 遺伝子多型と覚醒剤使用障害との関連研究. 第15回日本臨床精神神経薬理学会, 東京 [2005/10/11-13]

#### 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

—覚せい剤によって形成された逆耐性現象の発現に対するSSRIの作用—

分担研究者：西川 徹

研究協力者：柏 淳，金子雄二郎，石井澄和，海野麻未，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】

依存性薬物による精神障害の分子病態を明らかにし、予防・治療法を開発する目的で、薬物性統合失調症様精神病の発症や再発のモデルと考えられる逆耐性現象に対するセロトニン選択的再取り込み阻害薬(SSRI)の作用を検討した。Methamphetamine(覚せい剤：MAP、1.0mg/kg/day)を連続10日間反復投与し、逆耐性現象が成立した ddY マウス(7-8週齢♂)に、MAP投与終了12日後より、SSRI(flouxetine 10mg/kg/day or paroxetine 8mg/kg/day)を連続5日間反復投与したところ。その後、9-11日間の休薬期間後に0.24mg/kgのMAPを負荷した時の移所運動量の増加が、SSRIを投与しなかった群に比べて有意に抑制されることがわかった。Flouxetinまたはparoxetineのみを反復投与しても、生理食塩水注射後の移所運動量や、MAP(0.24mg/kg)の移所運動量増加作用には有意な変化は認められなかったことを考え合わせると、SSRIが比較的短期間の反復投与によって、一度形成された逆耐性現象の発現を抑制すること、および逆耐性現象の維持にセロトニン伝達系が関与することが示唆された。したがって、覚せい剤や他の依存性薬物による精神病状態の再発が、SSRIの投与により減弱または予防できる可能性がある。

### A. 研究目的

依存性薬物、特に覚せい剤は、急性期における中毒症状、離脱症状としてとらえられる精神病状態にとどまらず、長期に渡り後遺症として精神病状態を引き起こすことが知られており、社会的にも大きな問題となっている。このような慢性期の精神病状態は、ごく少量の依存性薬物の摂取にても引き起こされるが、それにとどまらず直接薬物を摂取しなくとも生活上の些細なストレスにても容易に再燃することが知られている。このことから、覚せい剤精神病患者は

生涯にわたり再発のリスクにさらされる、すなわち高い再発準備性が長期にわたり持続している状態にあると考えられる。

実験動物においては、覚せい剤の反復投与により行動上の逆耐性現象と呼ばれる覚せい剤への感受性亢進がやはり長期にわたり持続することが知られており、覚せい剤精神病患者の再発準備性のモデルと考えられている。

この長期にわたる再発準備性を弱めることができれば、覚せい剤精神病患者の長期予後を改善することができると考えられる。そのための

予備的検討として、今回われわれはマウスを用いて、MAPにより一旦形成された逆耐性をSSRI処置により薬理的に減弱させることを試みた。

## B. 研究方法

### 1. 動物と薬物

動物は、7-8週齢(32-42g)のddY雄性マウス(日本クレア)を用いた。マウスは、6時から20時を明期とする明暗サイクルと、 $21.0 \pm 3.0^{\circ}\text{C}$ 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。

MAPは東京都衛生局の許可のもと大日本製薬(Osaka, Japan)より、paroxetineおよびfluoxetineはTocris社(Avonmouth, UK)よりそれぞれ購入した。

薬物(MAP, paroxetine, fluoxetine)はいずれも生理食塩水(saline)に溶解し、 $0.005\text{ml/g}$ (体重)の分量を皮下注射にて投与した。注射量は常にfree baseにて計算した。

### 2. 行動測定

水平方向の移所行動量の測定は、Supermex(室町機械)を用いて行った。装置内にて120~150分馴化を行った後に薬物(MAPあるいはsaline)を投与し、その直後より60分間について、5分間隔にて移所行動量を測定した。なお、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。

### 3. 薬物投与スケジュール

#### a) 逆耐性の形成と維持

マウスを8匹ずつ二群に分け、一群にはMAP  $1.0\text{mg/kg}$ を1日1回、10日間連続で皮下投与を行った。もう一群には等量の生理食塩水を同一スケジュールにて投与した。投与中第

1,3,7,10日目に行動測定を行い、逆耐性の形成を確認した。また、投与終了後第11日目と32日目に両群ともにMAP  $0.24\text{mg/kg}$ を皮下注射し、行動測定を行って逆耐性の維持を確認した。

#### b) SSRIによる逆耐性維持の阻害

SSRIとしてfluoxetine, paroxetineの2種類について逆耐性維持の阻害について検討を行った。投与群の詳細はTable 1に示した。

- ①MAP前処置：a)に従い、生理食塩水あるいはMAP $1.0\text{mg/kg}$ を1日1回、10日間連続で皮下投与を行った。
- ②SSRI処置：11日間の休薬期間ののち、生理食塩水あるいはSSRI(paroxetine  $8\text{mg/kg}$ またはfluoxetine  $10\text{mg/kg}$ )を1日1回、5日間連続で皮下投与を行った。
- ③MAP challenge：さらに11日間の休薬期間ののち、生理食塩水あるいはMAP  $0.24\text{mg/kg}$ を皮下注射し、行動測定を行った。

Table 1. Schedules of pretreatment and challenge of MAP and SSRIs.

Group	n	pretreatment	SSRI	challenge	abbreviation
fluoxetine					
1	8	saline	saline	saline	S-S/S
2	8	saline	fluoxetine	saline	S-F/S
3	8	saline	saline	MAP	S-S/M
4	8	saline	fluoxetine	MAP	S-F/M
5	8	MAP	saline	saline	M-S/S
6	8	MAP	fluoxetine	saline	M-F/S
7	8	MAP	saline	MAP	M-S/M
8	8	MAP	fluoxetine	MAP	M-F/M
paroxetine					
1	10	saline	saline	saline	S-S/S
2	10	saline	paroxetine	saline	S-P/S
3	10	saline	saline	MAP	S-S/M
4	10	saline	paroxetine	MAP	S-P/M
5	10	MAP	saline	saline	M-S/S
6	10	MAP	paroxetine	saline	M-P/S
7	10	MAP	saline	MAP	M-S/M
8	10	MAP	paroxetine	MAP	M-P/M

### 4. 統計処理

データはすべて平均値 $\pm$ S.E.M.にて表記した。二群間比較はunpaired Mann-Whitney U-testにて、三群以上の間における比較はDunnetあるいはScheffeのpost hoc testを行った後Kruskal-Wallis testにて、それぞれ検定した。

## C. 結果

### 1. 逆耐性の形成・維持

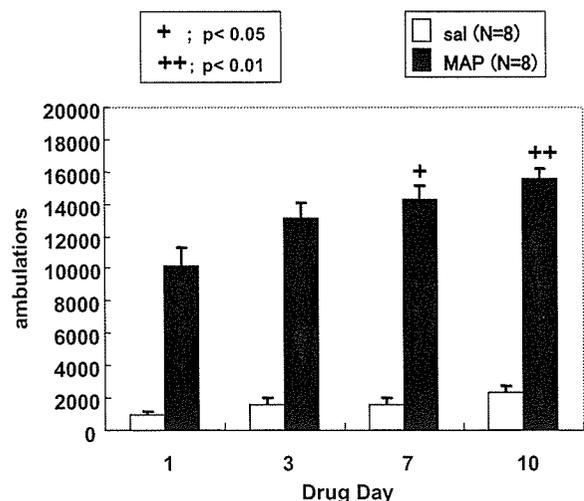


Fig.1 Development of behavioral sensitization. (+:p<0.05, \*\*:p<0.01, compared to drug day 1.)

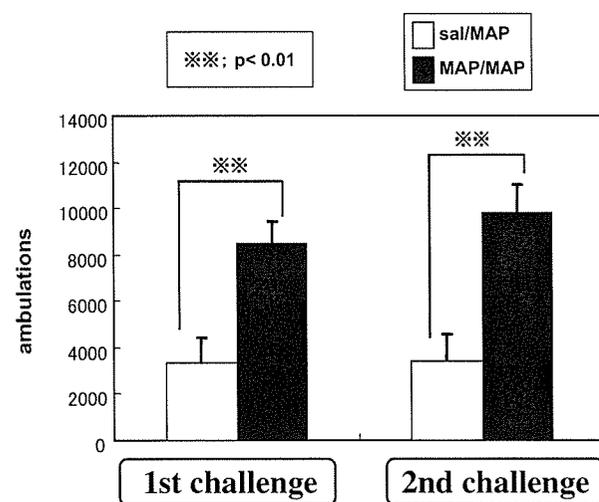


Fig.2 Maintenance of behavioral sensitization.

Fig.1に示すように、MAP投与初日の移所行動量と比較して、MAP連続投与7日目、10日目で優位の行動量の増加(p<0.05およびp<0.01)を認め、逆耐性の形成が確認された。また、Fig.2に示すように、こうして形成された逆耐性は投与終了後11日目、32日目にもまだ維持されていることが確認された。以上のように、この投与スケジュールにて逆耐性の形成・

維持が確認されたことから、以下においてもこのスケジュールにて逆耐性を形成した動物を用いて実験を行った。

### 2. SSRIによる逆耐性維持の阻害

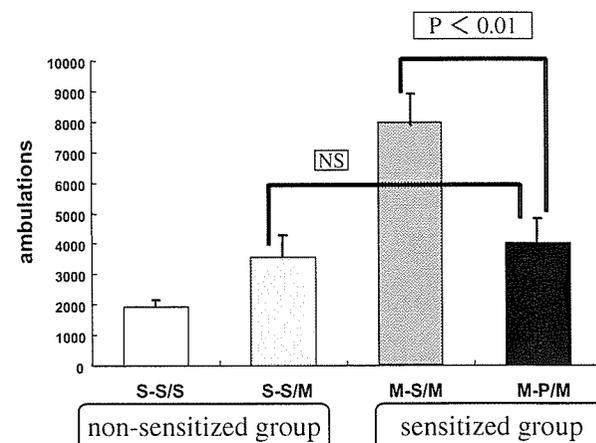


Fig.3 Effect of paroxetine on the established behavioral sensitization.

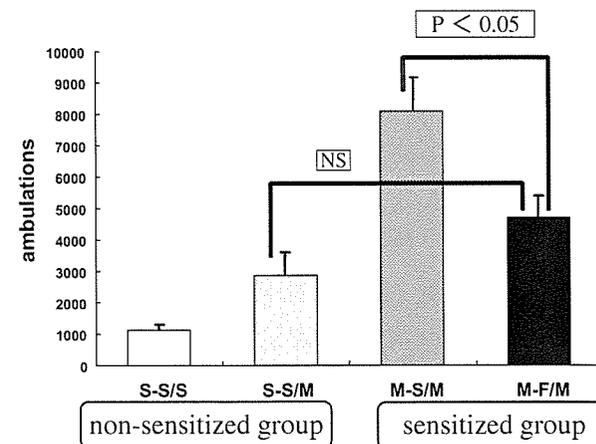


Fig.4 Effect of fluoxetine on the established behavioral sensitization.

研究方法3-b)に述べた方法により、SSRIを用いた逆耐性阻害実験を行った。paroxetineを用いた実験の結果をFig.3に、fluoxetineを用いた結果をFig.4に、それぞれ示した。各群の薬物投与内容は、Table 1に示した。

paroxetine, fluoxetineのいずれにおいても、

SSRI投与群においてはMAP challenge後の移所行動量が非処置群に比べて有意の減少を認め、かつ逆耐性非形成群と有意差がなかったことから、いったん形成された行動上の逆耐性がSSRI処置により阻害されたことが確認された。また、逆耐性非形成群にparoxetineやfluoxetineを投与した群ではいずれも非投与群と比べてMAP challenge後の移所行動量に変化を認めなかったことから、今回得られた結果はSSRI自体が長期的にMAPによる移所行動量の増加を阻害したことによるものではなく、SSRIが逆耐性を特異的に阻害していることが確認された。

#### D. 考 察

逆耐性現象は、今回われわれもFig.1とFig.2で示したように、形成と維持の2つの側面がある。ドーパミンD1あるいはD2アンタゴニストがその形成を阻害することが知られており<sup>1)</sup>、これは覚せい剤精神病の急性期において、初期に十分な抗精神病薬(D2アンタゴニスト)を用いることがその予後の改善につながるという臨床的事実とも合致する。一方、いったん形成された逆耐性の維持を阻害する研究は2000年以降に数報がある<sup>2)3)4)</sup>。しかし、そこではドーパミンD1 agonistやD2 agonistが用いられており、治療で用いるには逆に危険が大きく、臨床的に広く使用されており高い安全性が見込まれる薬物が必要と考えられた。

SSRIはうつ病や不安障害に対して広く用いられ、高い安全性が確認されている薬物であるが、今回の一連の検討により、マウスにおいては5日間のSSRI処置により、少なくとも見かけ上、いったん形成されたMAPによる行動上の逆耐性の維持が阻害されることが確認された。まだ予備的な動物実験の段階ではあるもの

の、今回の結果より、覚せい剤精神病患者で認められる再発準備性そのものをターゲットとした新しい治療法として、SSRIが有効である可能性を示したものである。今後は、今回の予備的な検討をふまえ、動物モデルにおいてもより長期的な効果を検討する必要がある。その上で、臨床試験において実際の再発・再燃の予防効果の確認・検討を行う必要がある。

なお、2005年には学会において5HT-1A受容体の選択的アンタゴニストであるMKC-242<sup>5)</sup>、MAO-A阻害薬であるclorgyline<sup>6)</sup>、SNRIであるmirtazapine<sup>7)</sup>がそれぞれ今回の実験結果と同様に一旦形成された逆耐性を減弱させたとの報告がなされている。このように、現在逆耐性現象や覚せい剤精神病の再発とセロトニン系との密接な関わりを示唆する所見が集積されつつあるところであり、今後のさらなる基礎研究、臨床研究の発展が望まれる。

#### E. 結 論

抗うつ薬であるSSRIを5日間連続投与することにより、マウスにおいていったん形成されたMAPによる逆耐性の維持が阻害されることが確認された。この結果により、SSRIが覚せい剤精神病の再発・再燃の予防に役立つ可能性が示唆された。

#### 【参考文献】

- 1) Hamamura T, Akiyama K, Akimoto K, Kashihara K, Okumura K, Ujike H, Otsuki S: Co-administration of either a selective D1 or D2 dopamine antagonist with methamphetamine prevents methamphetamine-induced behavioral sensitization and neurochemical change, studied by in vivo intracerebral dialysis.

Brain Res 546:40-46, 1991

- 2) Li Y, White FJ, Wolf ME: Pharmacological reversal of behavioral and cellular indices of cocaine sensitization in the rat. *Psychopharmacol* 151:175-183, 2000
- 3) Davidson C, Lazarus C, Xiong X, Lee TH, Ellinwood EH: 5-HT<sub>2</sub> receptor antagonists given in the acute withdrawal from daily cocaine injections can reverse established sensitization. *Eur J Pharmacol* 453:255-263,
- 4) Davidson C, Lee TH, Xiong Z, Ellinwood EH: Ondansetron given in the acute withdrawal from a repeated cocaine sensitization dosing regimen reverses the expression of sensitization and inhibits self-administration. *Neuropsychopharmacol* 27: 542-553, 2002
- 5) Ago Y, Uda M, Nakamura S, Kajita N, Baba A, Matsuda T: Activation of serotonin 1A receptor reverses methamphetamine-induced behavioral sensitization. 第28回日本神経科学大会, 横浜 [2005/7/26-28]
- 6) Kitanaka N, Kitanaka J, Tatsuta T, Takemura M: Effect of clordylin treatment on methamphetamine-induced behavioral sensitization in mice. 第28回日本神経科学大会, 横浜 [2005/7/26-28]
- 7) Harper LK, Napier TC: Treatment with the antidepressant mirtazapine negates conditional place preference and motor sensitization established by methamphetamine. The Society for Neuroscience 35th Annual Meeting, Washington DC, USA [2005/11/12-16]

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

#### (1) 原著

- 1) Nishikawa T. Metabolism and Functional Roles of Endogenous D-Serine in Mammalian Brains. *Biol Pharm Bull* 2005; 28:1561- 1565.
- 2) Fujii R, Okabe S, Urushido T, Inoue K, Yoshimura A, Tachibana T, Nishikawa T, Hicks GG, Takumi T. The RNA binding protein TLS is translocated to dendritic spines by mGluR5 activation and regulates spine morphology. *Curr Biol* 2005; 15: 587-593.
- 3) 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* 2005; 57: 382-393
- 4) Taniguchi G, Yamamoto N, Tsuchida H, Umino A, Shimazu D, Sakurai S, Takebayashi H, Nishikawa T. Cloning of a d-serine-regulated transcript *dsr-2* from rat cerebral neocortex. *J Neurochem* 2005; 95: 1541-1549.
- 5) Shimazu D, Yamamoto N, Umino A, Ishii S, Sakurai S, Nishikawa T. Inhibition of d-serine accumulation in the *Xenopus* oocyte by expression of the rat ortholog of human 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate transporter gene isolated from the neocortex as d-serine modulator-1.

J Neurochem 2006; 96: 30-42.

6) 新垣 浩, 岩間 久行, 西川 徹. 特集 Clozapine 症例集; Clozapine による治療が社会機能の改善をもたらした一例. 臨床精神薬理学 2005; 8: 1993-1996.

7) 新垣浩, 小林一広, 岩間久行, 西川 徹. 特集 Clozapine 症例集; Clozapine 抵抗性の体感幻覚統合失調症の一例. 臨床精神薬理学 2005; 8: 2108-2111.

8) 黒田裕子, 新垣 浩, 宮崎美里, 正木秀和, 大島一成, 車地暁生, 西川 徹. 治療経過中に退行し, 復職プログラムと集団精神療法が有効であった遷延うつ病の症例. 精神科 2005; 65-70.

## (2) 著 書

1) 西川 徹. 6. 神経化学から. 風祭元, 山下格編. 心の科学セレクション 統合失調症. 東京: 日本評論社; 2005. pp. 73-90.

2) Nishikawa T. Neuroanatomical and molecular changes in stress responses. Kato N, Kawata M and Pitman RK (eds.) PTSD brain mechanisms and clinical implications. Tokyo: Springer-Verlag; 2006. pp. 3-11.

## (3) 総 説

1) 西川 徹. ヒトの脳に存在する遊離型D-セリンの機能と病態 - 精神神経疾患の治療への応用 -. ファルマシア 2005; 41: 863-868.

2) 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 -. 特集1 統合失調症: 分子から治療まで. 脳21 2005; 8: 9-15.

3) 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 2005; 23: 106-107.

4) 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証. 分子精神医学 2005; 5: 58-63.

## 3. 学会発表

### (1) 招待講演等

1) Nishikawa T, Kurumaji A, Ito T, Umino A, Ishii S. Molecular basis of developmental changes in stress responses. PTSD: Brain Mechanisms and Clinical implications. Tokyo, 2.17, 2005.

2) Nishikawa T. Glutamate dysregulation in schizophrenia. Recent Progress in Basic and Clinical Research of Neuropsychiatric Diseases, Seoul, 2.25, 2005.

3) Nishikawa T. A molecular pharmacological approach to the vulnerability to schizophrenia. Society of Biological Psychiatry 60<sup>th</sup> Annual Scientific Convention, Atlanta, 5.26, 2005.

4) Nishikawa T. NMDA receptor, D-serine and Schizophrenia. 8<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry, Vienna, 7.1, 2005.

5) Nishikawa T. NMDA receptor, D-serine system and the pathophysiology of schizophrenia. Tokyo Medical and Dental University 21<sup>st</sup> Century COE Program Brain Integration and Its Disorders Second International Symposium: Molecular and cellular mechanisms of schizophrenia and mood disorders - Recent progress -, Tokyo, 7.24, 2005.

6) 西川 徹. 分子生物 - 統合失調症. 東京大学医学部M1基礎統合講義 精神疾患の基

礎医学. 東京, 2.8, 2005.

- 7) 西川 徹. 統合失調症の病因 - グルタミン酸系回路. Lilly Scientific Academy 3<sup>rd</sup> Draft, 東京, 4.8, 2005.
- 8) 西川 徹: 統合失調症の病態仮説. ヤンセンファーマCNSフォーラム2005, 東京, 7.10, 2005
- 9) 車地暁生. 統合失調症の神経科学研究 - review と introduction. 第28回日本神経科学大会, 横浜, 7.28, 2005
- 10) 山本直樹, 西川 徹. D-セリンの脳内代謝調節による新規抗精神病薬の開発. 第28回日本神経科学大会, 横浜, 7.28, 2005.
- 11) 西川 徹. 脳の内在性D-セリンの代謝・機能と精神神経疾患における意義. 第1回D-アミノ酸研究会学術講演会. 東京, 9.2, 2005.
- 12) 西川 徹. ストレスが誘発する精神疾患の発症・再発の分子機構. ヒューマンストレス産業技術研究会: 第7回講演会「ストレスと精神疾患」. 東京, 9.20, 2005.
- 13) 車地暁生, 伊藤 卓, 海野麻未, 石井澄和, 西川 徹. Novel candidate genes for stress responses in the brain. 第48回日本神経化学学会大会, 福岡, 9.28, 2005.
- 14) 西川 徹. Developmentally regulated psychotomimetic-inducible genes: Implications for the pathophysiology of schizophrenia. 第48回日本神経化学学会大会, 福岡, 9.29, 2005.
- 15) 西川 徹. 脳の発達障害としての統合失調症. 第8回若手研究者のための生命科学セミナー ストレス ストレスから精神疾患に迫る - ストレスが脳を変える -. 東京, 10.14, 2005.

## (2) 国際学会

- 1) Takeuchi T, Furuta K, Hirasawa T, Masaki H, Yukizane T, Atsuta H, Arakaki H, Nishikawa T. Perospirone in the treatment of patients with delirium. 158<sup>th</sup> APA Annual Meeting, Atlanta, 5.26, 2005.
- 2) Yukizane T, Arakaki H, Oshima K, Matsuda H, Hanamura S, Nishikawa T. Further analysis of regional cerebral blood flow in schizophrenia. 8<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry, Vienna, 7.1, 2005.
- 3) Shimazu D, Yamamoto N, Umino A, Sakurai S, Nishikawa T. Molecular cloning of a D-serine modulator gene dsm-1. 8<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry, Vienna, 6.29, 2005.
- 4) Kuroda Y, Motohashi N, Ito S, Takano A, Astuta H, Terada T, Suhara S, Nishikawa T. rTMS failed to change [<sup>11</sup>C] raclopride binding in depressed patients. 8<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry, Vienna, 6.29, 2005.
- 5) Taniguchi G, Yamamoto N, Tsuchida H, Umino A, Shimazu D, Sakurai S, Takebayashi H, Nishikawa T. Cloning of a novel and D-serine-inducible transcript dsr-2. 8<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry, Vienna, 7.2, 2005.

## (3) 国内学会

- 1) 竹内 崇, 古田 光, 平沢俊行, 正木秀和, 行実知昭, 山本真基子, 新垣 浩, 西川 徹. せん妄に対するリスペリドン内用薬の使用経験. 第101回日本精神神経学会総会, 大宮, 5.20, 2005.
- 2) 古田 光, 竹内 崇, 正木秀和, 行実知昭,

- 黒田裕子, 山本真基子, 新垣 浩, 寺田 倫, 大島一成, 本橋伸高, 車地暁生, 西川 徹. 短パルス矩形波治療器による認知機能の変化. 第101回日本精神神経学会総会, 大宮, 5.20, 2005.
- 3) 山本真基子, 竹内 崇, 正木秀和, 行実知昭, 古田 光, 新垣 浩, 西川 徹. リエゾン・コンサルテーション精神医療における適応障害の治療. 第101回日本精神神経学会総会, 大宮, 5.20, 2005.
- 4) 黒田裕子, 本橋伸高, 新垣 浩, 寺田 倫, 竹内 崇, 古田 光, 行実知昭, 正木秀和, 西川 徹. うつ病に対する経頭蓋磁気刺激療法の有用性の検討. 大宮, 第101回日本精神神経学会総会, 大宮, 5.20, 2005.
- 5) 竹内 崇, 上里彰仁, 新垣 浩, 西川 徹. 下垂体鞍上部・松果体部胚細胞腫治療中に混迷状態と睡眠リズムの異常(過眠)を呈した器質性精神障害の一例. 日本睡眠学会第30回定期学術集会, 宇都宮, 6.30, 2005.
- 6) 黒田裕子, 本橋伸高, 伊藤滋朗, 高野晶寛, 熱田秀範, 寺田倫, 須原哲也, 西川徹. うつ病に対する反復性経頭蓋磁気刺激療法の有効性と脳内ドーパミンに与える影響. 第35回日本神経精神薬理学会・第27回日本生物学的精神医学会合同年会, 大阪, 7.7, 2005.
- 7) 嶋津 奈, 山本直樹, 海野麻未, 石井澄和, 櫻井新一郎, 西川 徹. D-serine modulator 遺伝子 dsm-1 による細胞内へのD-セリン蓄積の制御. 第28回日本神経科学大会, 横浜, 7.27, 2005.
- 8) 金子雄二郎, 柏 淳, 伊藤 卓, 西川 徹. フルオキセチンによるメタンフェタミン逆耐性の減弱. 第28回日本神経科学大会, 横浜, 7.28, 2005.
- 9) 谷口 豪, 山本直樹, 土田英人, 海野麻未, 嶋津 奈, 竹林裕, 西川 徹. D-セリンに選択的応答を示す新規遺伝子 dsr-2. 第1回D-アミノ酸研究会学術講演会. 東京, 9.2, 2005.
- 10) 山本直樹, 嶋津 奈, 海野麻未, 石井澄和, 櫻井新一郎, 富田 麗, 西川 徹. 脳内D-セリンの膜輸送動態に関する研究. 第1回D-アミノ酸研究会学術講演会. 東京, 9.2, 2005.
- 11) 兼松宗太郎, 石井澄和, 海野麻未, 山本直樹, 原 諭吉, 西川 徹. Effects of a glial toxin fluorocitrate on extracellular D-serine contents in the medial prefrontal cortex of the rat. 第48回日本神経化学学会大会, 福岡, 9.28, 2005.
- 12) 山本直樹, 筒井啓太, 新垣 浩, 山本真基子, 車地暁生, 西川 徹. 青年期に異常行動を繰り返し長期予後良好であったシトルリン血症II型の一例. 東京精神医学会第75回学術集会. 東京, 11.5, 2005.
- 13) 竹内 崇, 古田 光, 正木秀和, 行実知昭, 平沢俊行, 熱田英範, 西川 徹. せん妄に対する非定型抗精神病薬の使用経験. 第18回日本総合病院精神医学会総会, 松江, 11.12, 2005.
- 14) 古田 光, 竹内 崇, 杉村 舞, 筒井啓太, 高木俊輔, 横溝美緒, 小澤いぶき, 熱田英範, 平沢俊行, 正木秀和, 行実知昭, 大島一成, 黒田裕子, 本橋伸高, 西川 徹. 気分障害患者における短パルス矩形波治療器によるECTの認知機能への影響. 第18回日本総合病院精神医学会総会, 松江, 11.12, 2005.
- 15) 車地暁生, 行実知昭, 熱田英範, 武田充弘, 藤田宗久, 山本真基子, 渋谷治男, 西川 徹. 身体表現性障害を経過中に双極II型障害を呈し, リチウム投与によって寛解に至った

一症例. 第4回Bipolar Disorder 研究会.  
東京, 11.19, 2005.

- 16) 柏 淳, 金子 雄二郎, 伊藤 卓, 石井澄和,  
海野麻未, 山本直樹, 車地暁生, 西川 徹.  
セロトニン作動性薬物によるメタンフェタ  
ミン逆耐性の減弱－統合失調症の再発予防  
へ向けて－. 第37回精神神経系薬物治療研  
究報告会, 豊中, 12.9, 2005.

## G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

### 1. 特許取得

- 1) 柏 淳, 西川 徹, 金子雄二郎: 覚醒剤精  
神病及び統合失調症の再発防止治療薬. 出  
願中(P04-084), 2005.3.4.

### 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、XBP-1 および FAAH 遺伝子の検討

分担研究者：氏家 寛<sup>1</sup>

研究協力者：岸本真希子<sup>1</sup>，森田幸孝<sup>1</sup>，大谷恭平<sup>1</sup>，岡久祐子<sup>1</sup>，森尾亜希子<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>，堀 達<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】

- 1) 多剤乱用の実態;MDMAを含む多剤乱用の実態について、JGIDA組織により症例の蓄積をしている。本年度は新たに4名の登録があり、計10名となった。その特徴は、昨年度に指摘した点が再確認されるもので、全員が5種以上の重度多剤乱用者であり、MDMAのみの単独乱用はなかった。また、MDMAの効果では、精神病性障害の惹起は見られず、「多幸福感が得られる」、または、「何の効果もない」であり、少なくとも渴望といった強い精神依存形成は生じないようであった。覚せい剤が中心の乱用者とは乱用行動パターンは異なっているようであった。
- 2) 覚せい剤精神病の遺伝子リスクファクターの解析；昨年度FZD-3遺伝子の3つのSNP解析結果を報告したが、更に3prime側の2SNPを追加した。その結果、単一SNP毎では覚せい剤精神病全体との相関は見られなかったが、SNP3の遺伝子型が多剤乱用傾向と有意な相関を示した。連鎖不平衡関係にあるSNP3-SNP5間のハプロタイプ解析では覚せい剤精神病全体と非常に強い相関( $p < 0.000001$ )が得られ、G-A-GとA-G-Aハプロタイプが強力な防禦因子で、発症脆弱性を1/5以下に減じた。日本人の統合失調症と双極性障害での相関が報告されたXBP-1遺伝子、エンドカンナビノイドの律速分解酵素のFAAH遺伝子の生理的活性のある一塩基多型を調べたが、覚せい剤精神病全体、臨床経過や予後のいずれとも相関しなかった。

---

### A. 研究目的

精神科病院を受診する患者を対象として、多剤乱用状況の調査をしているが、昨年度の調査結果から、覚せい剤乱用者の72%は覚せい剤以外にも何らかの依存物質の摂取をしていることがわかった。しかし、この約半分はいわゆる

シンナーからの移行組で、「ティーンエイジャーの時にシンナー、大人になったら覚せい剤」というパターンであり、真の重度多剤乱用ともいべき患者、すなわち、現在も同時に数種類の入手が比較的困難なコカイン、LSD、大麻などを乱用しているのは37%であった。そし

て、MDMA(エクスタシー)やマジックマッシュルームといった最近流行しているドラッグの使用は全員がこの重度多剤乱用者によることがわかった。しかし、病歴聴取できたこういったドラッグの乱用者は6名に留まったので、今年度も、引き続き症例の蓄積を行い、多剤乱用の臨床特徴を明らかにしていく。もう一つの目的である覚せい剤精神病の遺伝子リスクファクターの解析については、昨年度、FZD-3遺伝子の3つのSNP(一塩基多型)を解析し、相関の可能性が示されたので、更に、解析SNPを追加し、遺伝子全体にわたって解析する。その他に、小胞体ストレスに関わる遺伝子で、特に日本人の双極性障害<sup>1)</sup>や統合失調症<sup>2)</sup>の発症リスクとなっているXBP-1遺伝子の機能性多型である-116C/Gについても解析する。また、脳内カンナビノイド系は大麻依存だけでなく、モルヒネや覚せい剤、MDMAの依存形成や神経毒性に関係することが知られている。内因性カンナビノイドリガンドであるアナンダマイドなどの律速代謝酵素であるFatty acid amide hydrolase(以下FAAH)の遺伝子に機能性多型があり、これがstreet drug abuseまたはproblem drug abuseに相関するという報告<sup>3)</sup>があるので、この遺伝子についても覚せい剤精神病で検討した。

## B. 研究方法

### 1. 薬物依存の臨床実態

昨年度と同様に、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

対象者は昨年度より症例を追加し、覚せい剤精神病患者186名(男性147名、女性39名、平均年齢36.2+/-11.8歳、ICD-10のF15.2と15.5を満たすもの)で、健常対照群は性比、年齢、居住地域を一致させた239名で検討した。健常群は精神病、薬物依存(アルコールを含む)などの現病歴、家族歴、既往歴のないものとした。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、昨年解析したrs3757888(-11493A>G)、rs960914(IVS3+258T>C)、rs224180(2435G>A)の3ヶ所に加えて、より下流のrs2323019とrs880481を解析に加えた。(以後、それぞれをSNP1,2,3,4,5と呼ぶ。)この2つは中国人の統合失調症で有意な相関が報告されたSNPである<sup>4,5)</sup>。XBP-1遺伝子では-116C/Gを、FAAH遺伝子ではPro129Thr多型をそれぞれ固有のプライマーを設計し、RFLP法にて遺伝子型を解析した。統計には $\chi^2$ 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

今年度に新たに臨床情報が得られたMDMAの乱用者は6名で、そのうち、4名から病歴聴取ができた。いわゆる未規制ドラッグ乱用による病院受診例はいなかった。

症例1：18歳、女性

合併症は精神発達遅滞(IQ62)。乱用薬物はアルコール、シンナー、大麻、MDMA、マジッ

クマッシュルーム、ブタンガスの6種類。

乱用状況：12歳より毎朝カクテルを1本乱用を始める。15歳からはシンナー吸引を開始し、1ヶ月程度続く。17歳よりMDMAを乱用を始めた。毎週末に1錠内服する。「シャキッとして全然眠くならなかった。気分がとてもよかった。」という。マリワナを併用することもあった。3ヶ月ほど使用して止めた。少なくとも著しい渴望は生じていない。また、精神病症状も惹起されていない。

症例2：35歳、男性

統合失調症に罹患しており治療中である。乱用薬物は覚せい剤、大麻、コカイン、ヘロイン、LSD、鎮咳剤、MDMAの7種類で、覚せい剤による精神病性障害の既往がある。

乱用状況：MDMAは20歳頃、クラブで売っていたのを1錠6000円で購入し、年に10回ほどの頻度で使用。夜の12時頃に使用して、朝7-8時まで効いている。服用で「多幸感が得られる」という。MDMAの使用で覚せい剤精神病、統合失調症の再燃は生じていない。MDMAに対する強い渴望は生じていない。

症例3：22歳、女性

合併症はない。乱用薬物は覚せい剤、シンナー、大麻、コカイン、睡眠薬、MDMAの6種類。乱用状況については聴取させていただけなかった。

症例4：28歳、男性

暴力団員でヤクの売人をしていた。乱用薬物は覚せい剤、シンナー、大麻、コカイン、MDMAなどいろいろで数え切れないという。

乱用状況：16歳からシンナー吸引を始める。18歳から覚せい剤を静注で使用するようになる。覚せい剤依存症となり、現在まで10年間続けているが、精神病症状は出現していない。組関係で自身が売人をしていた関係で、ドラッグは何でも手に入り、自分でもいろいろ試した

中にMDMAもあったという。MDMAは「何の効果もなかった」という。また、この患者から購入して使用した人の話として「覚せい剤の静注をやっていた人には効かないようだ。覚せい剤をやる前だと効果がある」という。また、MDMAに覚せい剤を混ぜている商品もあり、これだと効果があるともいう。

2. FZD-3 遺伝子解析結果

昨年解析したSNP1,2,3は症例を追加して再解析し、また、今回、新たにSNP4,5を追加した。-11493A>G、IVS3+258T>C、435G>Aの3ヶ所のSNPを調べた。どのSNPもsingle locus解析では覚せい剤精神病と相関はみられなかった(表1)。臨床表現型での解析では、SNP1の遺伝子型が治療後の予後と、SNP3の遺伝子型とアレルで多剤乱用傾向と、SNP4と5の遺伝子型が

表 1. FZD-3 遺伝子と覚せい剤精神病との相関解析

SNP1	rs3757888	(Dde I)	Genotype				Allele		p value
			A/A(%)	A/G(%)	G/G(%)	A(%)	G(%)		
Group	N								
Control	230	198(86.1)	31(13.5)	1(0.4)		427(92.8)	33(7.2)		
METH Psychosis	186	151(81.2)	32(7.2)	3(1.6)	0.26	334(89.8)	38(10.2)	0.19	
<b>Phenotypes of METH Psychosis</b>									
<b>Age of First Use</b>									
	20y<=	93	80.6%	18.3%	1.1%	89.8%	10.2%		
	20y>	91	82.4%	15.4%	2.2%	90.1%	9.9%	0.92	
<b>Latency of Psychosis</b>									
	3y<	76	80.3%	18.4%	1.3%	89.5%	10.5%		
	3y>=	95	86.3%	12.6%	1.1%	92.6%	7.4%	0.34	
<b>Prognosis of Psychosis</b>									
	Transient	103	88.3%	9.7%	1.9%	93.2%	6.8%		
	Prolonged	77	76.6%	23.4%	0.0%	88.3%	11.7%	0.13	
<b>Spontaneous Relapse of psychotic symptoms</b>									
	-	78	83.3%	15.4%	1.3%	91.0%	9.0%		
	-	105	81.0%	17.1%	1.9%	89.5%	10.5%	0.72	
<b>Poly-drug abuse</b>									
	- or mild	116	78.3%	19.0%	1.7%	88.8%	11.2%		
	heavy	62	88.7%	9.7%	1.6%	93.5%	6.5%	0.19	

SNP2	rs960914	(Rsa I)	Genotype				Allele		p value
			T/T(%)	T/C(%)	C/C(%)	T(%)	C(%)		
Group	N								
Control	240	67(27.9)	130(54.2)	43(17.9)		264(55)	216(45)		
METH Psychosis	185	45(24.3)	103(55.7)	37(20.0)	0.66	193(52.2)	177(47.8)	0.41	
<b>Phenotypes of METH Psychosis</b>									
<b>Age of First Use</b>									
	20y<=	93	21.5%	63.4%	15.1%	53.2%	46.8%		
	20y>	92	27.2%	47.8%	25.0%	51.1%	48.9%	0.75	
<b>Latency of Psychosis</b>									
	3y<	77	26.0%	49.4%	24.7%	50.6%	49.4%		
	3y>=	95	23.2%	58.9%	17.9%	52.6%	47.4%	0.75	
<b>Prognosis of Psychosis</b>									
	Transient	101	26.7%	55.4%	17.8%	54.5%	45.5%		
	Prolonged	79	21.5%	54.4%	24.1%	48.7%	51.3%	0.3	
<b>Spontaneous Relapse of psychotic symptoms</b>									
	-	79	22.8%	57.0%	20.3%	51.3%	48.7%		
	-	105	25.7%	54.3%	20.0%	52.9%	47.1%	0.83	
<b>Poly-drug abuse</b>									
	- or mild	115	19.1%	60.0%	20.9%	49.1%	50.9%		
	heavy	64	29.7%	50.0%	20.3%	54.7%	45.3%	0.32	

SNP3		rs2241802		(Alu I)		Genotype			Allele		
Group	N	A/A(%)	A/G(%)	G/G(%)	p value	A(%)	G(%)	p value			
Control	240	67(27.9)	124(51.7)	48(20.4)		258(53.8)	222(46.2)				
METH Psychosis	181	44(24.3)	97(53.6)	40(22.1)	0.34	165(51.1)	177(48.9)	0.16			
Phenotypes of METH Psychosis											
Age of First Use											
	20y<=	90	20.0%	57.8%	22.2%	46.9%	51.1%				
	20y>	89	27.0%	50.6%	22.5%	52.2%	47.8%	0.53			
Latency of Psychosis											
	3y<=	74	27.0%	48.6%	24.2%	51.4%	48.6%				
	3y>=	92	19.6%	58.7%	21.7%	48.9%	51.1%	0.74			
Prognosis of Psychosis											
	Transient	97	16.5%	58.8%	24.7%	45.9%	54.1%				
	Prolonged	78	30.8%	50.0%	19.2%	55.8%	44.2%	0.068			
Spontaneous Release of psychotic symptoms											
	+	77	23.4%	54.5%	22.1%	50.6%	49.4%				
	-	101	23.8%	53.5%	22.8%	50.5%	49.5%	1			
Poly-drug abuse											
	- or mild	111	26.1%	61.3%	12.6%	56.8%	43.2%				
	heavy	62	21.0%	41.9%	37.1%	41.9%	58.1%	0.0098			

SNP4		rs2323019		(Ssp I)		Genotype			Allele		
Group	N	A/A(%)	A/G(%)	G/G(%)	p value	A(%)	G(%)	p value			
Control	239	64(26.8)	123(51.4)	52(21.8)		251(52.5)	227(47.5)				
METH Psychosis	186	38(20.4)	107(57.5)	41(22.1)	0.42	188(49.2)	163(50.8)	0.82			
Phenotypes of METH Psychosis											
Age of First Use											
	20y<=	84	21.3%	62.8%	16.0%	52.7%	47.3%				
	20y>	89	23.6%	50.6%	25.8%	48.9%	51.1%	0.92			
Latency of Psychosis											
	3y<=	76	22.4%	46.1%	31.6%	45.4%	54.6%				
	3y>=	95	21.9%	63.5%	13.5%	54.2%	45.8%	0.13			
Prognosis of Psychosis											
	Transient	101	25.7%	54.5%	19.8%	53.0%	47.0%				
	Prolonged	79	17.7%	59.5%	22.8%	47.5%	52.5%	0.34			
Spontaneous Release of psychotic symptoms											
	+	78	20.5%	60.3%	19.2%	50.6%	49.4%				
	-	105	23.8%	54.3%	21.9%	51.0%	49.0%	1			
Poly-drug abuse											
	- or mild	118	16.9%	59.3%	23.7%	46.6%	53.4%				
	heavy	61	27.9%	57.4%	14.8%	56.6%	43.4%	0.09			

SNP5		rs880481		(Eco32 I)		Genotype			Allele		
Group	N	A/A(%)	A/G(%)	G/G(%)	p value	A(%)	G(%)	p value			
Control	236	42(18.2)	123(52.1)	70(29.7)		209(44.3)	263(55.7)				
METH Psychosis	186	30(16.1)	103(55.4)	53(28.5)	0.97	163(43.8)	209(56.2)	0.99			
Phenotypes of METH Psychosis											
Age of First Use											
	20y<=	97	16.5%	57.7%	25.8%	45.4%	54.6%				
	20y>	89	15.7%	49.4%	34.8%	40.4%	59.6%	0.35			
Latency of Psychosis											
	3y<=	76	17.1%	43.4%	39.5%	38.8%	61.2%				
	3y>=	96	16.7%	61.5%	21.9%	47.4%	52.6%	0.13			
Prognosis of Psychosis											
	Transient	102	18.6%	56.9%	24.5%	47.1%	52.9%				
	Prolonged	79	15.2%	50.6%	34.2%	40.5%	59.5%	0.24			
Spontaneous Release of psychotic symptoms											
	+	78	19.2%	50.0%	30.8%	44.2%	55.8%				
	-	105	16.2%	56.2%	27.6%	44.3%	55.7%	0.99			
Poly-drug abuse											
	- or mild	117	12.8%	53.8%	33.3%	39.7%	60.3%				
	heavy	63	22.2%	52.4%	25.4%	48.4%	51.6%	0.12			

精神病発現までの潜時と有意な相関を示した。Bonferroniの多重解析補正を行うとSNP3の遺伝子型と多剤乱用の有意な相関のみが残った。

次に、5つのSNP間の連鎖不平衡を解析したところ、SNP2-5間が連鎖不平衡にありLDブロックを形成していることがわかった(表2)。そこで、SNP2-5をもちいてmulti-locus解析を行ったところ、SNP4-5、SNP3-4-5、SNP2-3-4-5で覚せい剤精神病と強い相関が見いだされた。この中で、最も強い相関は

SNP3-4-5でみられたので、これによるハプロタイプ解析を行った(表3)。その結果、2種類のハプロタイプが有意な相関を示し、SNP3-4-5がG-A-GとA-G-Aハプロタイプが強いnegative risk factorであることがわかった。ハプロタイプ頻度はG-A-Gでは対照者では15.5%だが覚せい剤精神病では3.4%、A-G-Aでは対照者では8.1%だが覚せい剤精神病では1.0%と強い防禦因子であった(オッズ比はそれぞれ0.19、0.12と発症リスクを1/5以下に下げる)。次に強い相関のみられたSNP2-5でも同様の結果でT-G-A-GとC-A-G-Aがnegative riskハプロタイプであった。

表2. FZD-3 遺伝子の連鎖不平衡

	SNP1	SNP2	SNP3	SNP4	SNP5
SNP1		0.0569	0.031	3.76E-03	0.0358
SNP2	-0.8402		0.5324	0.6884	0.3771
SNP3	-0.5573	-0.76		0.5562	0.3888
SNP4	-0.2049	0.8679	-0.7475		0.3179
SNP5	-0.7057	-0.7488	0.7294	-0.6586	

SNP2	0.661		0.142		
SNP3	0.341			0.339	
SNP4	0.418		0.175		1.85E-09
SNP5	0.973		3.29E-07		

上段は連鎖不平衡の解析で左上が $r^2$ 値、右下がD'値。下段はmultilocusでの相関解析結果。値はChi-squareによるP値を示す(Permutation P値もほぼ同じなので省略した)

表3. FZD-3 遺伝子の覚せい剤精神病でのハプロタイプ解析

Haplotype	control	MAP	Chi-square	p-value	Permutation p-value
A-G-G	0.3334	0.4171	6.0955	0.0136	0.016
G-A-A	0.3207	0.3956	4.9911	0.0255	0.0285
G-A-G	0.155	0.0345	31.9646	1.57E-08	0
A-A-G	0.0362	0.0699	4.7886	0.0286	0.046
A-G-A	0.0806	0.0102	21.1378	4.27E-06	0.0004
G-G-G	0.035	0.04	0.142	0.7063	0.7368
G-G-A	0.0276	0.0216	0.3	0.5839	0.6347
A-A-A	0.0115	0.0112	1.62E-03	0.9679	0.973

### 3. XBP-1 遺伝子およびFAAH 遺伝子解析解析結果

XBP-1 遺伝子の機能性多型である -116C/G の解析では、覚せい剤精神病全体との相関は見られなかった。また、各臨床表現型、初回乱用年齢、精神病発現潜時、治療後の予後、自然再燃合併の有無、多剤乱用傾向についても有意な相関はなかった(表4)。FAAH 遺伝子では機能性多型である Pro129Thr を解析した。その結果、この多型は覚せい剤精神病全体、および、各臨床表現型とも相関は見られなかった(表5)。

表4. XBP-1 遺伝子-116C/G多型と覚せい剤精神病的相関解析

SNP4	rs2323019	(Sep 1)				Allele		
		H	A/A(%)	A/G(%)	G/G(%)	p value	A(%)	G(%)
Group		239	64(26.8)	123(51.4)	52(21.8)		26(10.9)	27(10.9)
METH Psychosis		186	38(20.4)	107(57.5)	41(22.1)	0.42	189(49.2)	183(50.8)
Phenotypes of METH Psychosis								
Age of First Use								
	20y <	94	21.3%	62.3%	16.0%		32.7%	47.3%
	20y >	89	23.6%	59.0%	75.8%	0.16	49.8%	51.1%
Latency of Psychosis								
	3y <	76	22.4%	46.1%	31.6%		46.4%	54.6%
	3y >	85	23.9%	63.9%	13.9%	0.01	54.7%	45.8%
Prognosis of Psychosis								
	Transient	101	25.7%	54.0%	19.6%		53.0%	47.0%
	Prolonged	79	17.7%	59.0%	22.6%	0.49	47.5%	52.5%
Spontaneous Relapse of psychotic symptoms								
	-	78	25.5%	50.3%	19.2%		50.6%	49.4%
	+	105	23.8%	54.3%	21.9%	0.74	51.0%	49.0%
Poly-drug abuse								
	- or mild	115	18.8%	59.3%	23.7%		49.8%	50.2%
	heavy	81	27.9%	57.4%	18.8%	0.15	59.6%	40.4%

表5. FAAH 遺伝子P129T多型と覚せい剤精神病的相関解析

SNP5	rs880481	(Ecc22 1)				Allele		
		H	A/A(%)	A/G(%)	G/G(%)	p value	A(%)	G(%)
Group		236	43(18.2)	129(54.7)	75(29.7)		209(44.3)	263(55.7)
METH Psychosis		186	30(16.1)	103(55.4)	53(28.5)	0.97	183(43.8)	209(56.2)
Phenotypes of METH Psychosis								
Age of First Use								
	20y <	97	16.5%	57.7%	25.8%		45.4%	54.6%
	20y >	89	15.7%	49.4%	34.8%	0.41	40.4%	59.6%
Latency of Psychosis								
	3y <	75	17.1%	43.4%	39.5%		38.8%	61.2%
	3y >	85	16.7%	61.8%	21.9%	0.029	47.4%	52.6%
Prognosis of Psychosis								
	Transient	102	18.6%	58.8%	24.5%		47.1%	52.9%
	Prolonged	79	15.2%	50.6%	34.2%	0.37	40.5%	59.5%
Spontaneous Relapse of psychotic symptoms								
	-	78	19.2%	50.0%	30.8%		44.2%	55.8%
	+	105	16.2%	56.2%	27.8%	0.73	44.3%	55.7%
Poly-drug abuse								
	- or mild	117	12.9%	53.8%	33.3%		39.7%	60.3%
	heavy	63	22.2%	52.4%	25.4%	0.23	48.4%	51.6%

### D. 考察およびまとめ

昨年度の多剤乱用の実態調査では、重度多剤乱用者は全体の1/3程度であり、MDMAやマジックマッシュルームなどの乱用は、すべてこれら重度多剤乱用者によるものであり、全員が5種類以上のドラッグの乱用歴があった。今年度、病歴を聴取できた4人のMDMA乱用者もすべてこの重度多剤乱用者で、且つ、5種以上のドラッグ乱用歴があり、昨年度の結果を追認する結果であった。昨年度と併せて10名のMDMA乱用者の症例を収集できたが、意外な事実も明らかになってきた。動物実験などではMDMAの神経毒性や精神毒性は覚せい剤と同様、もしくはそれ以上であることが示されており、また、両者間の依存形成には搬化もみられているが、今回聴取できた患者からの実際の話では、覚せい剤やモルヒネほど激しい依存、渴望はMDMAでは生じておらず、自ら使用を止めることができている。また、MDMA乱用で明らかな精神病症状は出現しておらず、また、覚せい剤精神病的既往のある患者がMDMA乱用しても精神病の再燃は生じていない。これらの結果は、MDMAの精神毒性は覚せい剤ほど強くないことを示唆しているのかもしれないが、一方、MDMAが錠剤での乱用であり、静脈投与の覚せい剤とは投与ルートが違うためかもしれない。また、この調査が精神科病院ベースであるため、対象患者が階層化された歪んだ結果である可能性も否定できない。すなわち、ある程度の精神依存や精神病症状が出現はしているが、精神科病院に駆け込むほどではないレベルに留まっている可能性もある。今後も調査を継続し、この点を明らかにしていく必要がある。

覚せい剤精神病的遺伝子リスクファクターの検討では、FZD-3 遺伝子で非常に強い相関がみられ、ある特定のハプロタイプが非常に強力な