

negative riskであり、発症脆弱性を1/5以下に下げることが明らかとなった。先にわれわれは、この遺伝子が日本人統合失調症の危険因子であることを見出し<sup>6)</sup>、また、中国人による追試でも同様の結果が報告されている<sup>4, 5)</sup>(もちろん、この種の研究につきものである、これらを否定する追試も複数みられる)。今回明らかとなった覚せい剤精神病の防禦ハプロタイプは2種見つかかり、1つは統合失調症のそれとは全く別のものであり、もう一つは統合失調症の危険因子と一致した。これらのことは、内因性精神病と物質誘発性精神病の発症におけるFZD-3遺伝子の働きが大きく異なることを示唆しており、興味深い。FZD-3分子はWntシグナル系の受容体であり、このシグナルカスケードはGSK-3 $\beta$ の上流にあり、神経提の形成や軸索の発達に関与しており、FZD3 (-/-) マウスでは、視床皮質路、皮質視床路、黒質線条体路および前交連の完全な喪失を示し、様々な形の脳梁の喪失を認める<sup>7)</sup>。統合失調症では白質の異常の存在の報告は最近多くみられるが、覚せい剤精神病ではまだ知られていない。今後、白質病理との関連の研究が必要と考えられる。

XBP-1遺伝子の-116GアレルはKatoグループが日本人双極性障害での危険因子あることを初めて明らかにし<sup>1)</sup>、その後、統合失調症に対しても危険因子であることが明らかになった<sup>2)</sup>。この多型はプロモーター領域になり、-116GアレルはXBP-1遺伝子の発現が減少することも確認されている<sup>1)</sup>。覚せい剤使用の後遺症でうつ状態や躁状態といった感情病圏の病状を呈することは多いので、この遺伝子が覚せい剤乱用による精神症状発現に何らかの影響があると推定されたが、今回の覚せい剤精神病での結果では、大きな影響はしてないことが明らかとなった。

FAAHは脳内カンナビノイドの内因性アゴニ

ストであるanandamideの律速代謝酵素であり、FAAHノックアウトマウスの脳内anandamide濃度は16倍に著増すると報告されている<sup>8)</sup>。この遺伝子の116番コドンのProlineは種を通じて良く保存されており<sup>9)</sup>、P116T変異は分子の不安定化を生じ、その結果、FAAH分子濃度の減少を生じる<sup>3, 9)</sup>。最近、Sipeら<sup>3)</sup>はアメリカ合衆国での薬物乱用者を対象に相関研究の結果、「問題薬物使用者」と116TT遺伝子型が相関し、オッズ比は4.54であることを報告している。この研究は精神科医が診察しておらず、質問紙を使ったリクルートで患者にはわずか2つの質問だけでカテゴリー化しており、薬物の特定も依存の有無も調べられていない。われわれの研究では覚せい剤に依存を示し且つ精神病性障害を有したことのある患者と厳密なクライテリアで患者を選別し、また、いくつかの臨床表現型も解析した結果、少なくとも日本人の覚せい剤精神病やその臨床特性にFAAH遺伝子は関与してないことを明らかにした。Sipeらの研究結果は、薬物依存というより、問題行動といった性格特性の偏りを反映している可能性がある。

#### 【参考文献】

- 1) Kakiuchi, C., Iwamoto, K., Ishiwata, M., et al. Impaired feedback regulation of XBP1 as a genetic risk factor for bipolar disorder, *Nat. Genet.* 35: 171–175: 2003.
- 2) Kakiuchi, C., Ishiwata, M., Umekage, T., et al. Association of the XBP1-116C/G polymorphism with schizophrenia in the Japanese population, *Psychiatry Clin. Neurosci.* 58 : 438–440: 2004.
- 3) Sipe, J.C., Chiang, K., Gerber, A.L., et al. A missense mutation in human fatty acid

- amide hydrolase associated with problem drug use, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99 : 8394-8399; 2002.
- 4) Yang J, Si T, Ling Y, et al.; Association study of the human FZD3 locus with schizophrenia. Biol Psychiatry. 54; 1298-301;2003.
- 5) Zhang Y, Yu X, Yuan Y, et al., Positive association of the human frizzled 3 (FZD3) gene haplotype with schizophrenia in Chinese Han population. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 129: 16-19: 2004.
- 6) Katsu T, Ujike H, Nakano T, et al.; The human frizzled-3 (FZD3) gene on chromosome 8p21, a receptor gene for Wnt ligands, is associated with the susceptibility to schizophrenia. Neurosci Lett.;353:53-56, 2003.
- 7) Wang, Y., Thekdi, N., Smallwood, P.M., et al.: Frizzled-3 is required for the development of major fiber tracts in the rostral CNS. J Neurosci, 22: 8563-73, 2002.
- 8) Cravatt, B.F., Demarest, K., Patricelli, M.P., et al. Supersensitivity to anandamide and enhanced endogenous cannabinoid signaling in mice lacking fatty acid amide hydrolase, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 98, 9371-9376: 2001.
- 9) Chiang KP, Gerber AL, Sipe JC, et al. Reduced cellular expression and activity of the P129T mutant of human fatty acid amide hydrolase: evidence for a link between defects in the endocannabinoid system and problem drug use. Hum Mol Genet. 13 :2113-2119, 2004
- F. 研究発表**
1. 論文発表
- 1) 氏家 寛：薬剤による精神障害. 今日の治療指針2005年版, 680, 医学書院, 東京
- 2) Itoh K, Hashimoto K, Shimizu E, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Iwata N, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Nakata K, Ujike H, Iyo M. : Association study between brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and methamphetamine abusers in Japan. Am J Med Genet.132 (1):70-73, 2005
- 3) 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, 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 (3) :182-7, 2005
- 4) 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 GABA (A) receptor gamma2 subunit gene (GABRG2) and methamphetamine use disorder. Pharmacogenomics J.5 (2) :89-95, 2005.
- 5) 齋藤清子, 和気洋介, 寺田整司, 宮田信司, 氏家 寛, 黒田重利：薬物乱用が初発症状であったchorea-acanthocytosisの1例. 精神医学 47, 553-556, 2005
- 6) Morita Y, Ujike H, Tanaka Y, Uchida N, Nomura A, Otani K, Kishimoto M, Morio

- A, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N. : The X-box binding protein 1 (XBP1) gene is not associated with methamphetamine dependence. *Neurosci Lett.* 383:194-198, 2005
- 7) 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 is associated with methamphetamine-induced psychosis in Japanese population. *Am J Med Genet.* 135:5-9, 2005.
- 8) Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshiya Y, Sekine Y, Iyo M, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Inada T, Ozaki N. : Positive association of AKT1 haplotype to Japanese methamphetamine use disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 28: 1-5, 2005.
- 9) 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 *Addiction Biology* 10, 145-148, 2005
- 10) 原野睦生, 内村直尚, 上野雄文, 阿部等思, 石橋正彦, 飯田信夫, 田中徳雄, 前田久雄, 曾良一郎, 伊豫雅臣, 橋本謙二, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 関根吉統, 稲田俊也, 尾崎紀夫, 岩田仲生, 氏家 寛 : 覚せい剤精神病におけるドパミンレセプターD2遺伝子Taq1A多型と脳MRI. *日本アルコール精神医学雑誌*, 12, 33-41, 2005
- 11) 氏家 寛, 大谷恭平 : ゲノムから見た薬物依存, 覚醒剤依存とアルコール依存の比較. *日本アルコール精神医学雑誌*, 12, 43-49, 2005
- 12) 大谷恭平, 氏家 寛 : NOTCH4 遺伝子多型. *分子精神医学*, 5, 446-453, 2005
- 13) Ishiguro H, Liu QR, Gong JP, Hall FS, Ujike H, Morales M, Sakurai T, Grumet M, Uhl GR. : NrCAM in Addiction Vulnerability: Positional Cloning, Drug-Regulation, Haplotype-Specific Expression, and Altered Drug Reward in Knockout Mice. *Neuropsychopharmacology*. In press.

## 2. 学会発表

- 1) 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・薬物依存フォーラム, 3.18, 2005, 名古屋
- 2) 青山 渚, 北市清幸, 齋藤真一, 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研究. 第8回ニコチン・薬物依存フォーラム, 3.18, 2005, 名古屋
- 3) 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・薬物依存フォー  
ラム, 3.18, 2005, 名古屋
- 4) 伊藤千裕, 齊藤 淳, 岩淵健太郎, 小島照  
正, 窪田恭彦, 松岡洋夫, 岩田 鍊, 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, 原野陸生, 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・  
薬物依存フォーラム, 3.18, 2005, 名古屋
- 5) 高橋長秀, 尾崎紀夫, 稲田俊也, 池田匡  
志, 前野信久, 齋藤真一, 岩田仲生, 鈴木  
竜世, 北島剛司, 山之内芳雄, 木下葉子,  
氏家 寛, 原野陸生, 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・薬物依存フォーラム, 3.18,  
2005, 名古屋
- 6) 前野信久, 高橋長秀, 齋藤真一, 李曉飛,  
青山 渚, 石原良子, 稲田俊也, 岩田仲生,  
氏家 寛, 原野 陸生, 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): 覚せい剤使用障害におけ  
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  
フォーラム, 3.18, 2005, 名古屋
- 7) Ujike H: Integrated Research, Molecular  
Mechanisms of Psychosis and Dementia.  
JGIDA (Japanese Genetics Initiative for  
Drug Abuse) study for methamphetamine  
dependence and psychosis. Society of  
Biological Psychiatry, 60th Annual Scientific  
Convention and Program, May 19-21,  
Atlanta, USA, 2005
- 8) Ozaki N, Iwata N, Inada T, Ikeda M,  
Nishiyama T, Sekine Y, Iyo M, Harano  
M, Komiyama T, Yamada M, Sora I,  
Ujike H: Candidate Gene Analysis of  
Methamphetamine-related Disorders. The  
8th World Congress of Biological Psychiatry,  
June 28th July 3rd, 2005 in Vienna
- 9) 氏家 寛: シンポジウム 薬物依存の分  
子病態; 遺伝子解析からみた薬物依存の分  
子病態. 第27回日本生物精神医学会, 第  
35回日本神経精神薬理学会合同年会, 7月  
6-8日, 大阪, 2005
- 10) 森田幸孝, 氏家 寛, 田中有史, 野村  
晃, 大谷恭平, 内田有彦, 岸本真希子, 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回日本生物精  
神医学会, 第35回日本神経精神薬理学会合  
同年会, 7月6-8日, 大阪, 2005
- 11) 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回日本生物精神医  
学会, 第35回日本神経精神薬理学会合同年  
会, 7月6-8日, 大阪, 2005
- 12) 飯嶋良味, 稲田俊也, 有波忠雄, 大槻露華,  
前田貴記, 岩下 寛, 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: 覚醒剤精神病におけるChromogranin B遺伝子の解析. 第27回日本生物精神医学会, 第35回日本神経精神薬理学会合同年会, 7月6-8日, 大阪, 2005
- 13) 橋本 佐, 橋本謙二, 松澤大輔, 清水英司, 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回日本生物精神医学会, 第35回日本神経精神薬理学会合同年会, 7月6-8日, 大阪, 2005
- 14) 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相関研究. 第27回日本生物精神医学会, 第35回日本神経精神薬理学会合同年会, 7月6-8日, 大阪, 2005
- 15) 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回日本生物精神医学会, 第35回日本神経精神薬理学会合同年会, 7月6-8日, 大阪, 2005
- 16) 氏家 寛: シンポジウム こころの分子基盤; 薬物依存と遺伝子. 第28回日本神経科学大会, 7月26-28日, 横浜, 2005
- 17) H. Ishiguro, Q.-R. Liu, J.-P. Gong, F.S. Hall, H. Ujike, M. Morales, T. Sakurai, M. Grumet, G.R. Uhl : NrCAM IN OPIATE VULNERABILITY: POSITIONAL CLONING, OPIATE-REGULATION, HAPLOTYPE-SPECIFIC EXPRESSION AND ALTERED MORPHINE REWARD IN KNOCKOUT MICE H. International Narcotics Research Conference, 2005 Meeting, Annapolis, USA, July 10-15, 2005
- 18) A. Morio, H. Ujike, A. Nomura, Y. Tanaka, Y. Morita, K. Otania, M. Kishimoto, T. Inada, M. Harano, T. Komiyama, M. Yamada, Y. Sekine, N. Iwata, M. Iyo, I. Sora, N. Ozaki, S. Kuroda.: Association Study between the CART Gene and Methamphetamine Dependence and Psychosis. SATELLITE MEETING OF THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR NEUROCHEMISTRY AND EUROPEAN SOCIETY FOR NEUROCHEMISTRY, Cellular and Molecular Mechanisms of Drugs of Abuse and Neurotoxicity: Cocaine, GHB and Substituted Amphetamines. August 16-19, Venice, 2005
- 19) Y Morit, H Ujike, Y Tanak, N Uchid, A Nomur, K Otani, M Kishimoto, A Morio, T Inada, M Harano, T Komiyama, M Yamada, Y Sekine, N Iwata, M Iyo, I Sora, N Ozaki, S Kuroda: The glycine transporter 1 (GlyT-1) gene is associated with methamphetamine-induced psychosis. SATELLITE MEETING OF THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR NEUROCHEMISTRY AND EUROPEAN SOCIETY FOR NEUROCHEMISTRY, Cellular and Molecular Mechanisms of Drugs of Abuse and Neurotoxicity: Cocaine,

GHB and Substituted Amphetamines.  
August 16-19, Venice, 2005

- 20) A. Nomura, H. Ujike, Y. Tanaka, M. Kishimoto, K. Otani, Y. Morita, A. Morio, M. Harano, T. Inadab, M. Yamada, T. Komiyama, Y. Sekine, N. Iwata, I. Sora, M. Iyo, N. Ozaki, S. Kuroda: ASSOCIATION STUDIES OF THE TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA GENE AND ITS RECEPTOR GENE IN METHAMPHETAMINE DEPENDENCE. SATELLITE MEETING OF THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR NEUROCHEMISTRY AND EUROPEAN SOCIETY FOR NEUROCHEMISTRY, Cellular and Molecular Mechanisms of Drugs of Abuse and Neurotoxicity: Cocaine, GHB and Substituted Amphetamines. August 16-19, Venice, 2005
- 21) H. Ujike, A. Sakai, K. Nakata, Y. Tanaka, T. Kodaka, Y. Okahisa, M. Harano, T. Inada, M. Yamada, T. Komiyama, Y. Sekine, N. Iwata, I. Sora, M. Iyo, N. Ozaki, S. Kuroda: THE DIHYDROPYRIMIDINASE-RELATED PROTEIN 2 (DRP-2) GENE AND METHAMPHETAMINE-INDUCED PSYCHOSIS. SATELLITE MEETING OF THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR NEUROCHEMISTRY AND EUROPEAN SOCIETY FOR NEUROCHEMISTRY, Cellular and Molecular Mechanisms of Drugs of Abuse and Neurotoxicity: Cocaine, GHB and Substituted Amphetamines. August 16-19, Venice, 2005
- 22) K. Otania, H. Ujike, A. Sakaia, Y. Tanaka, N. Uchida, A. Nomura, M. Kishimoto, A.

Morio, Y. Morita, T. Inada, M. Harano, To Komiyama, M. Yamada, Y. Sekine, N. Iwata, M. Iyo, I. Sora, N. Ozaki, S. Kuroda: Association Study between Cytochrome P450 2D6 Genotype and Patients with Methamphetamine Dependence / Psychosis. SATELLITE MEETING OF THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR NEUROCHEMISTRY AND EUROPEAN SOCIETY FOR NEUROCHEMISTRY, Cellular and Molecular Mechanisms of Drugs of Abuse and Neurotoxicity: Cocaine, GHB and Substituted Amphetamines. August 16-19, Venice, 2005

- 23) M. Kishimoto, H. Ujike, Y. Tanaka, A. Nomura, K. Otani, Y. Morita, A. Morio, M. Harano, T. Inada, M. Yamada, T. Komiyama, Y. Sekine, N. Iwata, I. Sora, M. Iyo, N. Ozaki, S. Kuroda: ASSOCIATION STUDY BETWEEN THE FZD3 GENE AND METHAMPHETAMINE PSYCHOSIS. SATELLITE MEETING OF THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR NEUROCHEMISTRY AND EUROPEAN SOCIETY FOR NEUROCHEMISTRY, Cellular and Molecular Mechanisms of Drugs of Abuse and Neurotoxicity: Cocaine, GHB and Substituted Amphetamines. August 16-19, Venice, 2005
- 24) Y. IJIMA, T. INADA, T. ARINAMI, T. OHTSUKI, T. MAEDA, S. IWASHITA, H. KUNUGI, N. OZAKI, M. IYO, M. HARANO, M. YAMADA, Y. SEKINE, I. SORA, T. KOMIYAMA, N. IWATA, H. UJIKE: An association study of methamphetamine psychoses with CHGB. International Congress of the 20th meeting

- of Korean Society of Biological Psychiatry (Seoul 2005, 9/29-30)
- 25) H.Kobayashi; M.Naka; H.Hata; H.Ujike; N.Ozaki; Y.Sekine; T.Inada; M.Harano; N.Iwata; T.Komiyama; M.Yamada; M.Iyo; Y.Numachi; M.Itokawa; I.Sora: Association analysis of the  $\mu$ -opioid receptor gene polymorphisms in methamphetamine psychosis/dependence. 35th annual meeting of Society for Neuroscience, Wasington DC, 10.12-16, 2005
- 26) D.Matsuzawa, K.Hashimoto; E.Shimizu; K.Maeda; Y.Suzuki; Y.Mashimo; Y.Sekine; T.Inada; N.Ozaki; N.Iwata; M.Harano; T.Komiyama; M.Yamada; I.Sora; H.Ujike; A.Hata; A.Sawa; M.Iyo: Haplotype analysis of PICK1 gene polymorphisms and association with methamphetamine abusers in Japanese subjects. 35th annual meeting of Society for Neuroscience, Wasington DC, 10.12-16, 2005
- 27) M.Takahashi; T.Drgon; D.Walther; H.Kobayashi; H.Ujike; T.Komiyama; M.Harano; Y.Sekine; T.Inada; N.Ozaki; M.Iyo; N.Iwata; M.Yamada; I.Sora; G.R.Uhl: Vesicular monoamine transporter 2 (SLC18A2) in methamphetamine abusers: selective methylation of 5' USF1 binding sites in B haplotypes. 35th annual meeting of Society for Neuroscience, Wasington DC, 10.12-16, 2005
- 28) 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, 10.11-12, 2005
- 29) 大谷恭平, 氏家 寛, 坂井 歩, 田中有史, 内田尚彦, 野村 晃, 岸本真希子, 森尾亜希子, 森田幸孝, 稲田俊也, 原野睦生, 小宮山徳太郎, 堀 達, 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: 覚醒剤依存症とCYP2D6多型との関連研究. 第15回日本臨床精神神経薬理学会, 東京, 10.11-12, 2005
- 30) 氏家 寛: 覚醒剤精神疾患の生物学的病態. 平成17年度(第19回)薬物依存臨床医師研修会, 小平, 10月, 2005
- 31) 氏家 寛: 「てんかんの精神症状, キンドリング現象と臨床からの発現機序の解明. キンドリング現象とドパミン感作現象. 第35回日本臨床神経生理学サテライトシンポジウム, 福岡, 12月, 2005
- 32) Ujike, H, Inada, T, Harano, M, Komiyama, T, Yamada, M, Sekine, Y, Iwata, N, Iyo, M, Sora, I, Ozaki, N: Symposium; Molecular Mechanisms of Drug Dependence Induced by Amphetamine and Related Drugs. Candidate Gene Analysis of Methamphetamine-related Disorders. The American College of Neuropsychopharmacology, 44th Annual Meeting, December 11-15, 2005, Waikoloa, USA
- 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

## 薬物依存重症度評価法の構築と候補治療薬の探索

分担研究者：池田和隆<sup>1</sup>

研究協力者：大谷保和<sup>1</sup>，原口彩子<sup>1</sup>，石橋曜子<sup>1</sup>，妹尾栄一<sup>2</sup>，萩野洋子<sup>1</sup>，山本秀子<sup>1</sup>，高松幸雄<sup>1</sup>，  
笠井慎也<sup>1</sup>，岩村樹憲<sup>3</sup>，曾良一郎<sup>4</sup>

(<sup>1</sup> 東京都精神医学総合研究所・分子精神医学研究チーム，<sup>2</sup> 東京都精神医学総合研究所・嗜癮行動研究チーム，<sup>3</sup> 岐阜薬科大学，<sup>4</sup> 東北大学大学院医学研究科精神神経生物学分野)

### 【研究要旨】

本研究では、従来は医療従事者の経験に基づいてなされてきた薬物依存の重症度評価を客観的な指標により行うためのシステムを構築すると同時に、モデル動物を用いて薬物依存治療薬を探索し、最終的にこれらを組み合わせて、治療薬の開発・評価ならびに治療プログラムの改善を目指している。今年度は、昨年度オリジナルに開発した渴望感評価尺度のCraving Indexに関して、100例以上の薬物依存患者のデータを収集し、標準化を終了した。渴望感、治療薬効果だけでなく、再使用危険度を客観的に評価する上で、この尺度が有用である可能性が示された。さらに、これらの質問紙の有用性を、医療機関はもとより、刑務所や保護観察所においても検討できる体制、およびアルコール依存においても検討できる体制を構築した。基礎研究では、ドーパミントランスポーターとセロトニントランスポーターの欠損マウスを用いたマイクロダイアリシス解析により、MDMAによる細胞外セロトニン量の増加が、メタンフェタミンによる増加や細胞外ドーパミン量の増加と比べて顕著であり、この増加がセロトニントランスポーターに完全に依存していることを見出した。MDMA依存治療薬としてセロトニントランスポーター阻害薬が考えられた。以上の結果から、MDMAには依存性があり、休薬時に薬物探索行動を発現する事が分かった。さらに、MDMA探索行動ならびにMDMA休薬時に認められる認知機能障害は、少なくともCB1受容体の活性化を介して誘発される事が示唆された。

### A. 研究目的

わが国における薬物乱用は、「第3次乱用期」と呼ばれるなど近年増加傾向にあり、特に若年層への浸透が深刻化している。問題薬物としては覚せい剤(メタンフェタミン)が代表的であるが、近年はアンフェタミンと類似した化学構造と薬効を持つMDMAや違法ドラッグの使用

者も増加している。

薬物乱用は、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の引き金や、暴力団の資金源となるなど、多くの犯罪の温床となっており、極めて深刻な社会問題と言えよう。日本における2002年新受刑者(31,355人)の中で、覚せい剤取締法違反者が、

全体の21.6%(6774人)を占めていることから、問題の大きさが窺える。また覚せい剤取締法違反者の半数は再犯者であり、覚せい剤乱用者の更正がいかにかに困難を示している。このように深刻な社会問題と化している薬物乱用に対して、行政・医療・研究・司法などが一体となって緊急に対策に取り組む必要がある。

しかしながら、日本において薬物依存症をターゲットとした治療には、①臨床評価を行う評価系の確立が不十分であるため、依存患者の重症度の診断・評価が担当医師の臨床経験のみに基づいて行われることが多く、統一的な評価に基づいた研究が進んでいない②依存症への薬物治療は覚せい剤精神病に伴う幻覚・妄想を抑制するものが中心であり、薬物依存の中心的精神機序である「薬物渴望感(薬の欲しさ)」をターゲットにした薬物治療法が確立されていないという問題があった。

このような状況において、本研究では、図1に示すように、基礎研究・臨床研究を組み合わせる形で研究を進めている。臨床研究としては、依存症重症度を評価する尺度や薬物渴望感を測定する尺度など、薬物依存症患者の状態評価に必要なシステムの開発および標準化を行い、このシステムを用いて依存症患者の状態を多面的・定量的に把握できるようにする(①)。一方基

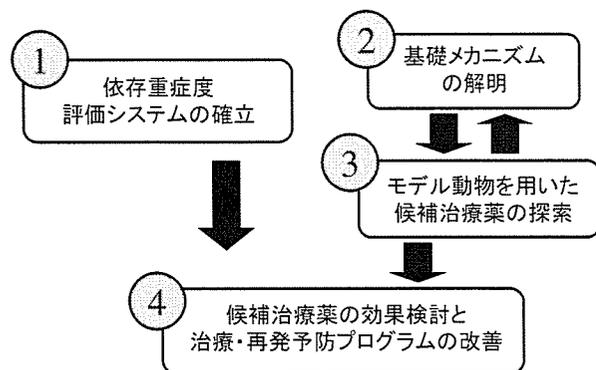


図1 薬物依存治療改善に向けた研究の流れ

礎研究としては、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し(②)、この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、候補薬の治療効果を動物を用いて検討する(③)。その後最終的に、基礎研究と臨床研究の成果を組み合わせる新たな研究を行う。具体的には、依存症患者を対象として、依存症評価システムを用いた新候補治療薬の効果検討を行い、治療・再発予防プログラムの改善を目指す(④)。以上が本研究の大目的である。

今年度は、上述の研究フローのうち、薬物渴望感評価尺度の開発およびその標準化のための調査と、MDMA依存治療の候補薬物の探索を目指した動物実験の結果を中心に報告する。以下に各研究の目的を記述する。

## 1. 薬物渴望感評価尺度の開発

薬物への渴望感(Craving)は、薬物依存の本質であり、再使用の主要な原因とも言われる。また渴望感の概念やモデルは多様であるがゆえに、薬物依存患者などのヒトを対象にした渴望感の測定には、多次元構造を持った自記式の質問紙が用いられることが多い。しかしながら日本の薬物依存症臨床研究は大きく立ち遅れており、薬物渴望感を客観的に評価する尺度は未だ確立されていない。欧米ではいくつか渴望感を測定する尺度が開発・使用されているものの、わが国で主要な問題薬物となっている覚せい剤などの刺激薬物(Stimulants)に対する渴望感を測定している尺度はほとんどなく、臨床的に重要である薬物再使用との関連を検討したものも見られない。

そこで本研究では、薬物再使用の臨床的な重要性を鑑み、また渴望感を幅広く捉えるた

め、渴望感を「薬物再使用につながる全ての認知・行動」と定義した。この定義にもとづき、覚せい剤などの刺激薬物を対象とした渴望感を測定するための多次元尺度である Stimulants Craving Questionnaire (SCQ) を開発した。開発した尺度を100人の覚せい剤などの刺激薬物への依存患者に実施し、尺度の内的構造・信頼性(内的一貫性)・妥当性(併存妥当性・予測妥当性)を検討し、一般の依存臨床現場への普及・薬効評価などの臨床応用研究への適用を図ることを目的とした。

## 2. MDMA 依存治療の候補薬物の探索

本研究では、図1に示すとおり、遺伝子改変マウスなどを用いた基礎研究での知見を基に、薬物渴望感治療薬の候補を選定し、まず動物において治療効果を検討する。また、薬物依存問題は極めて深刻であり早期の対応が必要であることから、本研究では、既に精神科で他の疾患に用いられている薬物など、臨床応用を行いやすい候補治療薬を優先的に解析する。

ドーパミントランスポーター (DAT) は覚せい剤やコカインの主要な標的である。DAT が阻害されると、シナプス間隙のドーパミン濃度が上昇し、ドーパミン神経伝達が亢進して、快情動が発現すると考えられている。また、セロトニントランスポーター (SERT) も覚せい剤、コカイン、MDMA などの標的であり、報酬効果とも関係している。

今年度は、MDMA の作用機序を明らかにし、候補治療薬を探索することを目的とした。

## B. 研究方法

### 1. 薬物渴望感評価尺度の開発

#### (1) 協力者・手続き

薬物依存外来を有する専門病院に入院／通院

表 1 SCQ 回答者の属性

変数	値
参加者の人数	100
年齢 ( $M \pm SD$ )	32.6 ± 8.7
性別 (女性が占める%)	29
治療状態 ( $N$ )	
入院患者	52
外来患者	40
非患者(回復施設OB・スタッフなど)	8
3ヶ月以内の再発者 / 非再発者人数	15 / 32
6ヶ月以内の再発者 / 非再発者人数	17 / 30
主要な問題薬物(人数)	
覚せい剤(メタンフェタミン)	90
リタリン(メチルフェニデート)	8
MDMA	7
ASI-J 薬物領域・コンボジットスコア ( $0-1$ ; $M \pm SD$ )	0.16 ± 0.17
VAS (今現在, $0-10$ ; $M \pm SD$ )	2.74 ± 3.09
VAS (最近2週間, $0-10$ ; $M \pm SD$ )	3.66 ± 3.69
CES-D ( $0-60$ ; $M \pm SD$ )	20.48 ± 13.24
GHQ-12 ( $0-12$ ; $M \pm SD$ )	4.45 ± 3.72

<sup>1</sup> 参加者は複数の薬物を問題にしている場合がある。  
N: 参加者の人数, M: 平均値, SD: 標準偏差

および薬物依存療養施設に・入所／通所している刺激薬物(覚せい剤・リタリン・MDMA)依存患者のうち、研究趣旨を理解し研究協力に同意した100名(男性71名、女性29名、平均年齢32.6歳)を対象に以下の測度を用いた質問紙調査を行った(患者の属性については表1参照)。

#### (2) 測 度

##### ① Stimulants Craving Questionnaire (SCQ)

SCQ は薬物渴望感を幅広い観点から捉えるための Lickert スケール (3 件法) である。ここでは薬物再使用という観点から、まず渴望感を「薬物再使用に関連／先行する認知・行動」と定義した。その上で Heishman (2001) らが開発した Marijuana Craving Questionnaire をもとに、先の定義に該当する認知・行動を依存治療専門の精神科医 3 名によるディスカッションや患者への聞き取りによりピックアップし、最終的に 48 項目の仮尺度を構成した。なお、48 項目はその意味内容からあらかじめ「感情的問題」「衝動性」

「薬物へのポジティブ期待」「薬物へのネガティブ期待の欠如」「明確な使用意図」の5つのサブカテゴリに分かれるものであり、本人の病識を判定するためのライスケール5項目を含めた。

### ②併存妥当性のための指標

併存妥当性を検討するため、渴望感を測定する Visual Analogue Scale (VAS)、嗜癮重症度指標日本語版 (ASI-J)、CES-D (疫学調査用抑うつ質問紙)、GHQ-12 (一般健康質問紙) を併せて実施した。VAS は 10cm の線分上に「全く欲しくない」を 0cm、「ものすごく欲しい」を 10cm として、回答者自身の「今現在」「最近 2 週間」の薬物渴望感の程度を主観的に記入させる尺度であり、直接的な渴望感である「薬の欲しさ」を測定する測度である。

### ③薬物再使用

予測妥当性の指標として、調査実施後 3 ヶ月・6 ヶ月時点でそれぞれ CI のフォローアップ調査 (47 名が協力し、3 ヶ月以内の再使用は 15 名、6 ヶ月以内の再使用は 17 名であった) や担当医師への聞き取りを行い、インテーク時から薬物再使用および継続使用のありなしを評定した。

### ④属性情報・周辺情報

加えて、薬物の乱用期間・断薬期間・薬物使用のリスク状況・ストレス・本人が別個に抱えている問題などの属性情報・周辺情報を尋ねた。

## 2. MDMA 依存治療の候補薬物の探索

### (1) 実験動物

10 - 35 週齢の 129/C57 混合遺伝背景の野生型、DAT 欠損、SERT 欠損 及び DAT/SERT ダブル欠損マウスを用いた (性別: 雄性及び雌性各 50%; 体重: 18-25g)。

### (2) 脳内微量透析法

透析プローブ (透析膜の長さ 2mm) を Franklin と Paxinos の脳アトラスに基づいて線条体 (bregma より前方 0.6mm、側方 1.8mm、深さ 4.0mm) に挿入した。24 時間後、無拘束の条件下で Ringer 液を  $1 \mu\text{l}/\text{min}$  の速度で灌流し、10 分毎に自動的に高速液体クロマトグラフィシステムに注入した。DA と 5-HT は逆相カラム (PP-ODS) で分離し、電気化学検出器 (ECD-100) を用いて検出、定量した。移動相には、EDTA (50mg/l)、デカンスルホン酸ナトリウム (500mg/l) および 1% メタノールを含む 0.1M リン酸緩衝液 (pH5.5) を用いた。灌流開始 3.5 時間後、生理食塩水又は薬剤 (MDMA 10mg/kg、Cocaine 10mg/kg 及び Methamphetamine 1mg/kg) を皮下投与した。

### (3) 統計解析

各遺伝型の細胞外モノアミン量における薬剤の影響について、二元配置分散分析 (two-way ANOVA; genotype and test drug) で検定した。

表 2 SCQ の信頼性と妥当性

	$\alpha$ 係数	相関係数						
		VAS (今現在)	VAS (最近 2 週間)	ASI 薬物 領域	CES-D	GHQ-12	再使用 (3ヶ月以内)	再使用 (6ヶ月以内)
SCQ 下位尺度								
再使用予期不安 (AR)	.819	.645**	.706**	.483**	.228*	.287**	.336*	.232
感情的問題 (EP)	.800	.138	.218*	.177	.686**	.667**	.128	-.040
薬物使用への衝動性 (CD)	.730	.255*	.390**	.348**	.220*	.160	-.026	-.023
薬物へのポジティブ期待 (PE)	.785	.413**	.516**	.430**	.210	.265*	.344*	.289 <sup>†</sup>
薬物へのポジティブ期待の欠如 (NE)	.545	.182	.170	.170	-.014	-.026	.269	.280 <sup>†</sup>
SCQ 合計	.864	.504**	.617**	.505**	.415**	.440**	.360*	.254

<sup>†</sup> $p < .10$ ; \* $p < .05$ ; \*\* $p < .01$

多重比較は最小有意差法を用いて行なった。統計ソフトはSTATISTICA for Windows (StatSoft Inc., Tulsa, USA)を用いた。

## C. 研究結果

### 1. 薬物渴望感評価尺度の開発

#### (1) 内的構造の検討

SCQ48項目から病識を判定するための5項目を除いた43項目がどのような内的構造を示すのか探索するために、最尤法・プロマックス回転による探索的因子分析を行い、Scree図を参考に5因子を抽出した。抽出された5因子は項目内容からそれぞれ①再使用への予期不安、②感情的問題、③薬物への衝動性、④薬物へのポジティブ期待、⑤薬物へのネガティブ期待の欠如と命名した。その後、各因子の因子負荷量が0.4未満の項目・複数の因子に大きく負荷している項目を削除し、最終的に5下位尺度からなる計30項目をSCQとして構成した。

下位尺度の内容は以下の通りである。①再使用への予期不安(8項目):「また使ってしまうのではないかと心配になる」「薬物を使用していたときの感覚がよみがえることがある」などの項目に代表され、再使用に対する考えや不安に襲われ、払拭できない程度を示す。②感情的問題(8項目):「自分の気持ちがコントロールできないと感じている」「気持ちがあせって疲れていると感じている」などに代表され、再使用に繋がり得る感情的な問題を抱える程度を示す。③薬物への衝動性(4項目):「法に触れる仕事をしてでも薬物を手に入れたいと思う」「薬物を買うお金を稼ぐためなら何でもしようと思う」などに代表され、薬物に対する強い衝動性を示す。④薬物へのポジティブ期待(6項目):「薬物を使うと元気になれる気がする」「薬物をつかったら、いらいらがなくなるように感じるだろう」

などに代表され、薬物使用に対してポジティブな期待を抱いている程度を示す。⑤薬物へのネガティブ期待の欠如(4項目):「もし薬物を使ったら、すぐにまともな行動がとれなくなってしまうだろう(逆転項目)」「もし薬物を使ったら、就労に影響が出ると思う(逆転項目)」に代表され、薬害への認識が欠如している程度を示す。

#### (2) 信頼性の検討(表2)

SCQ全体および下位尺度ごとに信頼性係数を計算した結果、尺度全体では0.864であり、各下位尺度では0.545~0.819の範囲であった。下位尺度「ネガティブ期待の欠如」(0.545)以外は概ね0.7以上の良好な値を示していた。

#### (3) 妥当性の検討(表2)

①併存妥当性: SCQ合計得点は、ASI-Jの薬物領域コンポジットスコア、VAS、GHQ、CES-Dのそれぞれと中程度の正の相関を示していた。また下位尺度では、「再使用予期不安」、「ポジティブ期待」、「衝動性」が、VAS、ASIといった渴望感や薬物依存重症度を示す指標と有意な正の相関を、「感情的問題」がCES-D、GHQといった精神的問題を測定する尺度と中程度の正の相関を示していた。「ネガティブ期待の欠如」については、いずれの指標とも有意な相関は見られなかった。

②予測妥当性: SCQ合計得点、下位尺度の「再使用予期不安」と「ポジティブ期待」が3ヶ月以内の薬物再使用と有意な相関を示していた。またSCQ合計得点、「ポジティブ期待」、「ネガティブ期待の欠如」と6ヶ月以内の薬物再使用との関連が有意な傾向を示していた。

#### (4) SCQ病識項目の機能に関する検討

病識の高低と再使用リスクとの関連を検討するために、フォローアップを実施したサンプルに関して、病識測定項目の合計得点とASI薬物領域の重症度スコアを中央値分割してサンプル

を病識／依存重症度高群・低群に分類し、依存重症度高群・低群ごとに病識の高さと再使用リスクとの関係をFisherの直接法を用いて検討した。その結果、薬物重症度高群において、病識と6ヶ月以内の再使用の関連が有意な傾向( $p = 0.08$ )を示していた。

## 2. MDMA 依存治療の候補薬物の探索

MDMA (10mg/kg) は、野生型マウスとDAT欠損マウスの線条体の細胞外セロトニン量を有意に増加させたが、SERT欠損マウスとDAT/SERTダブル欠損マウスでは、増加させなかった(図2)。MDMAによる細胞外セロトニン量の増加は、メタンフェタミン(1mg/kg)やコカイン(10mg/kg)による増加に比べて8-10倍であった。

MDMAは、野生型マウスとSERT欠損マウスの細胞外ドーパミン量を有意に増加させた。SERT欠損マウスでの、MDMAによる細胞外ドーパミン量の増加は、野生型マウスでの増加に比べて少なかった(図3)。DAT欠損マウスでも有意に細胞外ドーパミン量を増加させたが、DAT/SERTダブル欠損マウスでは、全く増加させなかった。

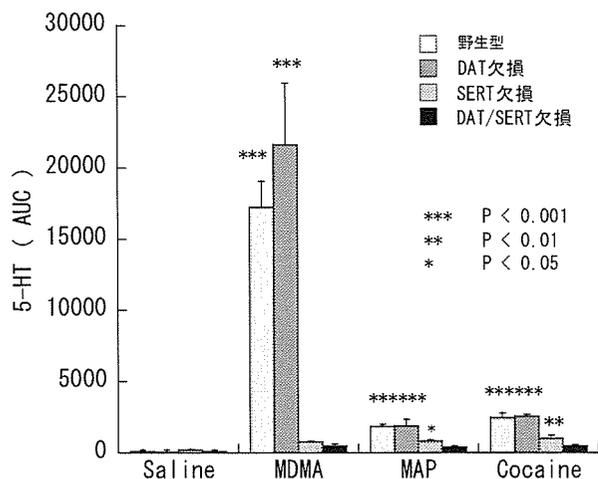


図2 薬剤投与後の細胞外セロトニン量の変化

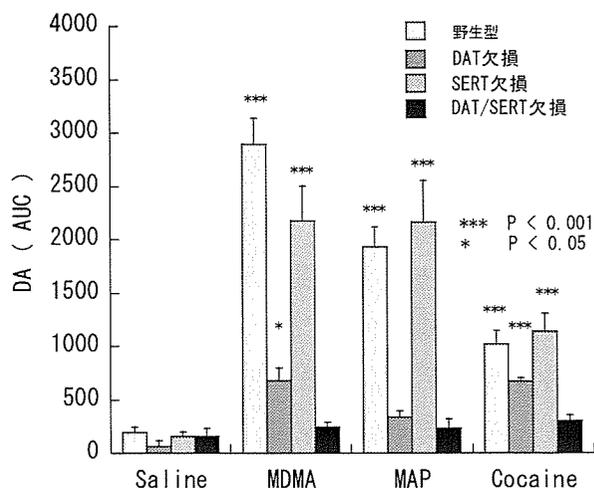


図3 薬剤投与後の細胞外ドーパミン量の変化

## D. 考察

### 1. 薬物渴望感評価尺度の開発

#### (1) SCQの内的構造について

因子分析の結果、刺激薬物に対する渴望感が多次元構造を持つことを確認した。抽出された因子は、薬物使用に対する何らかの期待や不安を示したもの(「ポジティブ期待」「ネガティブ期待の欠如」「再使用予期不安」、薬物への衝動性を示したもの(「衝動性」、薬物使用に伴って生じる感情的問題を示したもの(「感情的問題」)に大きく分かれ、期待理論や強迫衝動理論のような既存の理論で説明できない概念(「再使用予期不安」「感情的問題」)を含んでおり、渴望感の新しい側面を示唆する結果となった。

#### (2) SCQの信頼性について

「ネガティブ期待の欠如」以外は全ての下位尺度で相応の内的一貫性を示す結果となった。「ネガティブ期待の欠如」の $\alpha$ 係数があまり高くならなかったのは、項目数の少なさが影響したと考えられる。

#### (3) SCQの妥当性について

①併存妥当性に関して：SCQ合計得点がほぼ全ての併存妥当性指標と中程度の相関を示

していた。また下位尺度の「再使用予期不安」「ポジティブ期待」「衝動性」が、直接的な渴望感(VAS)や薬物領域での重症度(ASI)と関連しており、これらの下位尺度が従来言われてきた直感的な渴望感概念とも近い渴望感の中心的概念として解釈しうることを示した。一方「感情的問題」に関しては、精神的問題を示す指標(CES-D, GHQ-12)との関連は高かったが、渴望感や薬物依存重症度との関連は必ずしも認められなかった。しかし下位尺度間には相互に関連が認められるため、間接的に直感的な渴望間の変動とかかわっている可能性もあり、この点について今後詳細な検討が必要である。以上の結果から、SCQの併存妥当性は概ね示された。

#### ②予測妥当性に関して

SCQ合計得点、SCQ合計得点、下位尺度の「再使用予期不安」と「ポジティブ期待」が、それぞれ3ヶ月以内の薬物再使用と有意に関連しており、予期不安やポジティブ期待が高まると再使用リスクが高まることが示唆された。相関の値はさほど高くないものの、一応の予測妥当性が示された。

#### (4)病識項目の機能について

病識項目については、薬物依存重症度が高いという制限付きで、病識の低さが再使用リスクを高める可能性を示唆する結果となり、いわゆる否認傾向の強い患者の予後の悪さを示した。しかしながら病識項目を単独で用いた場合は、状態がさほど悪くなく、結果病識も低いサンプルが交じってしまう可能性があるため、薬物重症度を測定する測度との併用が必要になると考えられた。またこの結果は有意水準5%には達していないため、慎重な解釈とさらなる検討が必要である。

#### (5)研究の展開

本研究により、SCQの統計学的な内的構造・

信頼性・妥当性が概ね示された。今後はSCQをVASと組み合わせてCraving Index(CI)として再構成し、基礎研究により得られた薬物渴望感抑制候補薬物の効果を検討するための臨床研究に応用する。また、薬物依存臨床現場への普及を図り、CIを継続的に実施することで、医療従事者や患者本人が再使用リスクを判断するためのツールとしての利用を進める。そのためにも、患者の実情を反映させながら、尺度を簡便に実施できるように改良すると共に、再使用予測力を高めるよう改良する。

一方、刑務所や保護観察所などでの実施体制を今年度構築したので、薬物依存患者の実態把握を、医療機関だけでなく法務機関とも連携して進める予定である。さらに、CIのアルコール依存患者への応用も進めている。

## 2. MDMA依存治療の候補薬物の探索

MDMAは、野生型マウスでの細胞外セロトニン量を増加させたが、SERTを欠損しているマウスでは、全く増加させなかったことから、MDMAによる細胞外セロトニン量の増加は、SERTに依存していると考えられる。MDMAによる細胞外セロトニン量の増加が選択的セロトニン取り込み阻害剤(SSRI)であるフルオキセチンによって抑制されるという、すでに報告されている結果と整合性がある。SSRIはSERTを阻害するので、通常は細胞外セロトニン量を増加させるが、MDMA存在下ではSERTの異常な逆流を含めてSERTの機能を阻害するので、MDMAによる細胞外セロトニン量の異常な増加をむしろ抑えらる。考えられる。

MDMAは野生型マウスで細胞外ドーパミン量を増加させたが、DAT欠損マウスでの増加量は減弱しており、DAT/SERTダブル欠損マウスでは増加が認められなかった。MDMAは、

DATに作用して細胞外ドーパミン量を増加させるが、細胞外セロトニン量の異常な増加による二次的な細胞外ドーパミン量の増加も引き起こすと考えられる。

SERT欠損マウスでは野生型マウスより細胞外ドーパミン増加量が少なかった結果は、SERT欠損マウスではMDMAによる運動亢進を認めないという報告、フルオキセチンによりMDMAによる細胞外ドーパミン量増加が抑制されるという報告と整合性がある。SSRIはMDMA依存治療薬の候補と考えられる。

## E. 結論

渴望感を測定する尺度であるCIをオリジナルに開発し、標準化した。CIは再使用危険性のある程度予測できると考えられる。また、MDMAはSERTを介して著しく細胞外セロトニン量を増加させ、これは細胞外ドーパミンの増加にも繋がる。従って、SERT阻害薬をMDMA依存治療薬の候補に挙げる事が出来る。今後は、これらの臨床研究と基礎研究を組み合わせて、覚せい剤やMDMAに対する依存での、治療薬や治療法開発、再発予防法の改善に繋げる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

#### (1) 原著

- 1) Nishizawa D, Han W, Hasegawa J, Ishida T, Numata Y, Sato T, Kawai A, Ikeda K, Association of mu-opioid receptor gene polymorphism A118G with alcohol dependence in a Japanese population. *Neuropsychobiology*, in press.
- 2) Han W, Kasai S, Hata H, Takahashi T, Takamatsu Y, Yamamoto H, Uhl GR, Sora I,

Ikeda K. Intracisternal A-Particle Element in the 3' Noncoding Region of the Mu Opioid Receptor Gene in CXBK Mice: A New genetic mechanism underlying differences in opioid sensitivity. *Pharmacogenetics* in press.

- 3) Takamatsu Y, Yamamoto H, Ogai Y, Hagino Y, Markou A, Ikeda K.: Fluoxetine as a potential pharmacotherapy for methamphetamine dependence: studies in mice. *Ann New York Acad Sci* in press.
- 4) Ide S, Kobayashi H, Ujike H, Ozaki N, Sekine Y, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Iwata N, Tanaka K, Shen H, Iwahashi K, Itokawa M, Minami M, Satoh M, Ikeda K, Sora I.: Linkage disequilibrium and association with methamphetamine dependence/psychosis of  $\mu$  opioid receptor gene polymorphisms *Pharmacogenomics J* in press.
- 5) Takamatsu Y, Yamanishi Y, Hagino Y, Yamamoto H, Ikeda K.: Differential Effects of Donepezil on methamphetamine and cocaine dependencies. *Ann New York Acad Sci* in press.
- 6) Yamamoto H, Imai K, Kamegaya E, Takamatsu Y, Irigoien M, Hagino Y, Kasai S, Shimada K, Yamamoto T, Sora I, Koga H, Ikeda K.: Repeated methamphetamine administration alters expression of the NMDA receptor channel  $\epsilon 2$  subunit and kinesins in the mouse brain. *Ann New York Acad Sci* in press.
- 7) Kasai S, Han W, Ide S, Hata H, Takamatsu Y, Yamamoto H, Uhl GR, Sora I, Ikeda K.: Involvement of the 3' noncoding region of

- the mu opioid receptor gene in morphine-induced analgesia. *Psychiatry & Clinical Neurol* in press.
- 8) Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K.: Inhibition of G protein-activated inwardlyrectifying K<sup>+</sup> channels by ifenprodil. *Neuropsychopharmacology* in press.
- 9) Takahashi T, Kobayashi T, Ozaki M, Takamatsu Y, Ogai Y, Ohta M, Yamamoto H, Ikeda K.: G protein-activated inwardly rectifying K<sup>+</sup> channel inhibition and rescue of weaver mouse motor functions by antidepressants *Neurosci Res* 54:104-111, 2006.
- 10) Hayashida M, Ikeda K, Fukuda K, Tagami M, Nagashima M, Sato Y, Ohgai Y, Arita H, Hanaoka K Acute postoperative pain management: past, present, and future. *The 8th Biennial Congress of the Asian & Oceanic Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine* 15-19, 2005.
- 11) Ide S, Han W, Kasai S, Hata H, Sora I, Ikeda K.: Characterization of the 3' untranslated region of the human mu-opioid receptor (MOR-1) mRNA. *Gene* 364:139-145, 2005.
- 12) Takimoto T, Terayama H, Waga C, Okayama T, Ikeda K, Fukunishi I, Iwahashi K.: Cholecystokinin (CCK) and the CCKA receptor gene polymorphism, and smoking behavior. *Psychiatry Res* 133:123-128, 2005.
- 13) Yamamoto H, Imai K, Takamatsu Y, Kamegaya E, Shen HW, Hagino Y, Kobayashi H, Hara Y, Shimada K, Yamamoto T, Sora I, Koga H, Ikeda K.: Methamphetamine modulation of gene expression in the brain: analysis using customized cDNA microarray system with the mouse homologues of KIAA genes. *Mol Brain Res* 137:40-46, 2005.
- (2) 著 書  
なし
- (3) 総 説
- 1) Kobayashi T, Ikeda K.: G protein-activated inwardly rectifying potassium channels as potential therapeutic targets. *Current Pharmaceutical Design* in press.
- 2) Ikeda K, Ide S, Han W, Hayashida M, Uhl GR, Sora I.: How individual sensitivity to opiates can be predicted by gene analyses. *Trends Pharmacol Sci* 26 (6):311-317, 2005.
- 3) 林田真和, 池田和隆: ゲノムペインクリニック時代へ向けて. *ペインクリニック* 26:1465-1466, 2005.
- 4) 大谷保和, 原口彩子, 近藤あゆみ, 高松幸雄, 山本秀子, 妹尾栄一, 池田和隆: 覚せい剤依存治療における渴望感制御の重要性: 評価法の構築と候補治療薬の探索に向けて. *日本神経精神薬理学雑誌* 25:227-233, 2005.
- 5) 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. *脳と精神の医学*. 16:161-167, 2005.
- 6) 曾良一郎, 渡邊秀和, 井手聡一郎, 池田和隆: モルヒネの効き, 副作用のかたは個人で異なるか?. In: 患者の疑問に答えるオピオイドの要点(下山直人編著). pp53-62. 真興交易, 東京, 2005.

- 7) 池田和隆, 大谷保和, 西澤大輔, 井手聡一郎, 曾良一郎: モルヒネ感受性の遺伝子解析. 日本臨牀 63:463-466, 2005.
- 8) 笠井慎也, 池田和隆: オピオイドと遺伝子解析. 緩和医療学 8(1):98-99, 2006.
- 9) 池田和隆, 萩野洋子: 覚醒剤依存症の分子機構研究とその応用. ファルマシア 41:760-764, 2005.
- 10) 池田和隆, 山本秀子: アルコールと麻薬と覚せい剤. 生体の科学 56(1):45-50, 2005.
- 11) 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) 特別講演、シンポジウム
- 1) 池田和隆: エタノールと報酬行動. 第59回日本栄養・食糧学会大会, 東京 [2005/05/14].
- 2) 池田和隆: 渴望感を抑制する治療薬の可能性 [講演]. 精神研ワークショップ・「心の健康危機管理」プロジェクト (第328回精神研セミナー), アルコール・薬物依存臨床研究の最前線: 依存重症度評価法の紹介 (ASI入門) と渴望感抑制の可能性について, 精神研, 東京 [2005/05/27].
- 3) 池田和隆: 遺伝子変異マウスの行動薬理解析: 報酬系の分子機序に関する研究を例に [講演]. 薬物・精神・行動の会, 専修大学, 東京 [2005/06/22].
- 4) 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. 第35回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/07/07].
- 5) Ikeda K.: Methamphetamine problems and the action against them in Tokyo Institute of Psychiatry. [講演]. Markou Lab Seminar, The Scripps Research Institute, La Jolla, USA, [2005/07/18].
- 6) 池田和隆: 薬物渴望感制御に向けた司法、医療、研究のネットワーク形成: 渴望感を抑制する治療薬の可能性 [講義]. 東京保護観察所研修会, 東京保護観察所, 東京 [2005/07/22].
- 7) 池田和隆: ポスト ゲノムの報酬系研究 [講義]. 首都大学東京大学院ポストゲノム科学講義, 東京都精神医学総合研究所, 東京 [2005/08/12].
- 8) 長島誠, 加藤良二, 吉田豊, 杉下雄為, 田中宏, 二本柳康博, 小出一樹, 大城充, 若林巳代次, 朴英進, 山口宗之, 佐藤泰雄, 田上恵, 林田眞和, 大谷保和, 池田和隆: モルヒネ鎮痛効果に関連するミューオピオイド受容体遺伝子多型の解析. 第43回日本癌治療学会総会学術集会, 名古屋 [2005/10/25].
- 9) 池田和隆: 脳内報酬系の分子行動薬理学 [講義]. 医療薬学特論1, 北海道大学大学院薬学研究科, 札幌 [2005/11/07].
- 10) Ikeda K, Takahashi T, Nishizawa D, Ozaki M, Takamatsu Y, Yamamoto H, Kobayashi T.: Antidepressants inhibit G-protein-activated inwardly rectifying K<sup>+</sup> channels and rescue weaver mouse from motor disability. [講演]. NIDA mini-conference, NIDA, Baltimore, USA [2005/11/17].
- (2) 国際学会
- 1) Ikeda K, Ide S, Kasai S, Uhl GR, Sora I.: A possible genetic mechanism of individual sensitivity to opiates. The International Narcotics Research Conference 2005, Maryland USA [2005/07/11].
- 2) Sora I, Ide S, Minami M, Uhl GR, Ikeda

- K.: Exclusive expression of  $\mu$ -opioid receptors in noradrenergic neurons reverses the decrements in stress responses noted in  $\mu$ -opioid receptor knockout mice. The International Narcotics Research Conference 2005, Maryland USA [2005/07/15].
- 3) Yamamoto H, Kamegaya E, Takamatsu Y, Imai K, Yamamoto T, Hagino Y, Irigo M, Shimada K, Koga H, Ikeda K.: cDNA array studies of methamphetamine-induced changes in gene expression. International Society for Neurochemistry, Venice, Italy [2005/08/17].
- 4) Takamatsu Y, Yamanishi Y, Hagino Y, Ikeda K.: Different effects of donepezil on methamphetamine and cocaine dependencies. International Society for Neurochemistry, Venice, Italy [2005/08/17].
- 5) Takamatsu Y, Yamamoto H, Hagino Y, Ikeda K.: Possibility of fluoxetine as pharmacotherapy for methamphetamine dependence. International Society for Neurochemistry, Venice, Italy [2005/08/17].
- 6) Kasai S, Han W, Hata H, Takahashi T, Takamatsu Y, Yamamoto H, Uhl GR, Sora I, Ikeda K.: Genetic analyses of mouse mu-opioid receptor implication of 3'UTR difference in opiate sensitivity. The Annual Meeting of Korea Society of Biological Psychiatry 2005, Seoul, Korea [2005/09/30].
- 7) Fukushima S, Haowei S, 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. Society for Neuroscience 35th Annual Meeting, Washington DC, USA [2005/11/14].
- 8) Ikeda K, Takahashi T, Ozaki M, Takamatsu Y, Yamamoto H, Kobayashi T.: Antidepressants inhibit G-protein-activated inwardly rectifying K<sup>+</sup> channels and rescue weaver mouse from motor disability. Society for Neuroscience 35th Annual Meeting, Washington DC, USA [2005/11/15].
- 9) Hayashida M, Ikeda K, Fukuda K, Tagami M, Nagashima M, Sato Y, Ogai Y, Arita H, Hanaoka K.: Acute postoperative pain management-past, present, and future. The 8th Biennial Congress Asian & Oceanic Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, Chiba [2005/12/08].
- (1) 一般学会
- 1) 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海馬のキネシンの発現を増加させる. 第35回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/07/07].
- 2) 高松幸雄, 山西嘉晴, 萩野洋子, 池田和隆: 覚せい剤依存とコカイン依存に対する塩酸ドネペジルの異なる効果. 第35回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/07/07].
- 3) 笠井慎也, 韓文華, 畑春実, 高橋雄大, 高松幸雄, 山本秀子, Uhl GR, 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. 第35回日本神経精神薬理学会, 大阪 [2005/07/07].
- 4) 福島攝, 畑春実, 小原可久, 沈昊偉, 近江香子, 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。第35回日本神経精神薬理学会，大阪[2005/07/07]。
- 5) 西澤大輔，韓文華，長谷川準子，沼田由紀夫，佐藤忠宏，川合厚子，池田和隆： $\mu$ -オピオイド受容体遺伝子A118G多型のアルコール依存症患者と健常者における比較解析。第35回日本神経精神薬理学会，大阪[2005/07/08]。
- 6) 大谷保和，原口彩子，近藤あゆみ，梅野充，菊本弘次，小宮山徳太郎，堀達，加藤力，麻生克郎，飛鳥井望，妹尾栄一，池田和隆：薬物再使用を予測する要因の探索：ASI-J・CIの予測妥当性について。第35回日本神経精神薬理学会，大阪[2005/07/08]。
- 7) 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35回日本神経精神薬理学会，大阪[2005/07/08]。
- 8) 笠井慎也，井手聡一郎，Uhl GR，曾良一郎，池田和隆：オピオイド感受性の個人差を生み出す遺伝子メカニズム：オピオイド低感受性モデルであるCXBKマウスの解析，第28回日本神経科学学会サテライトシンポジウム，横浜[2005/07/24]。
- 9) 池田和隆：精神疾患のマウスモデルの可能性。平成17年度科学研究費補助金「特定領域研究」第5領域「病態脳」夏のワークショップ班会議，長野[2005/08/20]。
- 10) 山本秀子，亀ヶ谷悦子，今井一英，高松幸雄，笠井慎也，山本敏文，萩野洋子，五十子将史，佐藤彬，曾良一郎，古閑比佐志，池田和隆：メタンフェタミンによって誘導される $\mu$ オピオイド受容体の変化：生化学的マーカー候補。第48回日本神経化学学会大会・抄録集：210，福岡[2005/09/29]。
- 11) 池田和隆，高松幸雄，萩野洋子，山本秀子，George Uhl，曾良一郎：発達障害モデル動物の行動薬理解析による病態解明と治療薬の開発。厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「発達障害の病態解明に基づいた治療法の開発に関する研究」平成17年度研究発表会，小平[2005/11/25]。
- 12) 今井一英，池田和隆，古閑比佐志：一分子蛍光検出法(SSP-SMFD)を用いたOPRM1遺伝子座におけるSNPタイピング。第28回日本分子生物学会年会，福岡[2005/12/07]。
- 13) 池田和隆，高松幸雄，大谷保和，笠井慎也，萩野洋子，山本秀子，妹尾栄一：物質使用障害克服に向けた渴望感抑制法の開発：ヒト及びモデル動物における研究。平成17年度特定領域研究「統合脳」冬のシンポジウム班会議，東京[2005/12/23]。
- 14) 高松幸雄，山西嘉晴，萩野洋子，池田和隆：覚せい剤依存とコカイン依存に対する塩酸ドネペジルの異なる効果。日本神経精神薬理学雑誌 25:339, 2005。
- 15) 福島攝，沈昊偉，畑春実，小原可久，近江香予，池田和隆，沼知陽太郎，小林秀昭，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。
- 16) 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。

- 17) 笠井慎也, 韓文華, 畑春実, 高橋雄大, 高松幸雄, 山本秀子, Uhl GR, 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. 日本神経精神薬理学雑誌 25:346, 2005.
- 18) 西澤大輔, 韓文華, 長谷川準子, 沼田由紀夫, 佐藤忠宏, 川合厚子, 池田和隆:  $\mu$ -オピオイド受容体遺伝子A118G多型のアルコール依存症患者と健常者における比較解析. 日本神経精神薬理学雑誌 25:363, 2005.
- 19) 大谷保和, 原口彩子, 近藤あゆみ, 梅野充, 菊本弘次, 堀達, 小宮山徳太郎, 加藤力, 麻生克郎, 飛鳥井望, 妹尾栄一, 池田和隆: 薬物再使用を予測する要因の探索: ASI-J・CIの予測妥当性について. 日本神経精神薬理学雑誌 25:364, 2005.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

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

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

特記すべきことなし