

- mice. 第 28 回日本生物学的精神医学会・第 36 回日本神経精神薬理学会・第 49 回日本神経化学会大会 三学会合同大会, 名古屋 [2006/9/14-16]
- 20) Yamamoto H, Kamegaya E, Hagino Y, Takamatsu Y, Tamura K, Imai K, Yamamoto T, Koga H, Sora I, Ikeda K. Reduced dopamine transporter activity in dopamine neurons of vesicular monoamine transporter 2 knockout mice. 第 28 回日本生物学的精神医学会・第 36 回日本神経精神薬理学会・第 49 回日本神経化学会大会 三学会合同大会, 名古屋 [2006/9/14-16]
- 21) 萩野洋子, 高松幸雄, 山本秀子, 岩村樹憲, 曾良一郎, 池田和隆. NMDA 及び 5-MeO-DIPT の細胞外ドーパミン及びセロトニン量に及ぼす異なる作用. 第 28 回日本生物学的精神医学会・第 36 回日本神経精神薬理学会・第 49 回日本神経化学会大会 三学会合同大会, 名古屋 [2006/9/14-16]
- 22) 曾良一郎, 山本秀子, 池田和隆. 覚せい剤の標的分子としてのモノアミントランスポーター. 合同シンポジウム「薬物依存の分子機構」第 28 回日本生物学的精神医学会・第 36 回日本神経精神薬理学会・第 49 回日本神経化学会大会 三学会合同大会, 名古屋 [2006/9/14-16]
- 23) 奥山香織, 荒井良枝, 梶川聡子, 成瀬茉耶, 櫻田忍, 田村弦, 曾良一郎, 高柳元明, 大野勲. 精神的ストレス誘発性喘息における μ -オピオイド受容体の関与. 平成 18 年度東北薬科大学ハイテクリーサチシンポジウム(文部科学省ハイテク・リーサチ・センター整備事業)仙台 [2006/5/26]
- 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

－SSRI による覚せい剤誘発性逆耐性現象の抑制効果－

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分野）

〔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、マウスを用いて（雄性 ddY マウス：注射開始時 7-8 週齢）検討した。昨年度までに、一度形成された methamphetamine（覚せい剤：MAP、1.0mg/kg/day 連続 10 日間反復投与）による逆耐性現象を、SSRI が抑制する現象を見出したことから、今年度は、この抑制の持続期間を調べた。MAP の反復投与時の用量は、1.0mg/kg/day にすると、76 日後に逆耐性現象が消失したため、この時点でも逆耐性の持続が確認できる 4.8mg/kg/day に増量した。MAP 投与終了 12 日後より、SSRI (paroxetine 8mg/kg/day) を連続 5 日間反復投与したところ、その後、60 日間の休薬後に（MAP の反復投与終了後 76 日）、0.24mg/kg の MAP に対する感受性亢進が認められなくなった。これらの結果から、一度形成された逆耐性現象の発現を SSRI による抑制は少なくとも 2 ヶ月以上の長期間持続すること示唆された。従って、覚せい剤や他の依存性薬物による精神病状態の再発が、セロトニン系の変化と関係し、SSRI の投与により長期に渡って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（amphetamine, methamphetamine (MAP)）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異常にとどまらず、反復して乱用することにより、長期に渡って再発を繰り返す統合失調症様の精神病状態が出現することが知られており¹⁾、しばしば事故や事件に繋がるため社会的にも大きな問題となっている。このような精神病状態は一度出現すると、少量の覚せい剤だけでなく、他の精神異常惹起作用をもつ依存性薬物の摂取や、生活上の

些細なストレスによっても再発することがある¹⁾。このことから、覚せい剤精神病患者は、高い再発準備性が長期にわたり持続している状態にあり、生涯にわたり再発のリスクにさらされていると考えられる。

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捉えられている²⁾。

この長期にわたる再発準備性を抑制する方法

を開発できれば、覚せい剤精神病患者の再発予防に繋がり、長期予後を改善することが期待できる。昨年度までに、マウスを用いて、MAPにより一旦形成された逆耐性現象が、その後に fluoxetine、paroxetineなどのSSRIを反復投与することにより、SSRI投与終了後少なくとも13日間は減弱することを見いだした³⁾。今年度は、このSSRIによる抑制が、さらに長期間持続するか否かを検討した。

B. 研究方法

1. 動物と薬物

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。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に大日本製薬(Osaka, Japan)より購入した。ParoxetineおよびfluoxetineはTocris社(Avonmouth, UK)より購入した。薬物(MAP, paroxetine, fluoxetine)はいずれも生理食塩水(saline)に溶解し、 0.005ml/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。

3. 薬物投与スケジュール

a)逆耐性の形成と維持

マウスにMAP 1.0または 4.8mg/kg を1日1回、10日間連続で皮下投与を行い、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。その後、11日間の休薬期間をおき、paroxetine(8mg/kg)または生理的食塩水を1日1回、5日

間連続で皮下投与を行った。投与終了後第61日目に両群ともにMAP 0.24mg/kg を皮下注射し、行動測定を行って逆耐性の変化を検討した。また、MAPおよびparoxetineの代わりに、生理的食塩水を同様のスケジュールで反復投与し、MAP 0.24mg/kg をチャレンジした群との比較を行った。

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Dunnett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

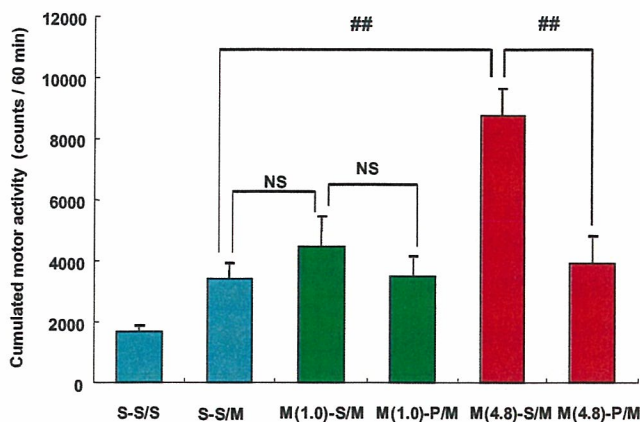
1. 逆耐性の形成・維持

MAP反復投与時の一回投与量を 1.0mg/kg/day にすると、SSRI未処置群でも、最終的なMAPチャレンジを行った時点で(MAP反復投与終了76日後)、逆耐性現象が認められなくなった。そこで、MAPの用量を 4.8mg/kg/day に増量して10日間反復投与したところ、投与終了76日後(MAP投与終了12日後よりSSRIの代わりに生理的食塩水を反復注射)にチャレンジした 0.24mg/kg のMAP投与後の移所運動量が、生理食塩水反復投与を受けた対照群よりも有意に高く、逆耐性の持続が確認された(Fig. 1)。

2. SSRIによる逆耐性維持の阻害

MAP反復投与終了12日後より、SSRI(paroxetine 8mg/kg/day)を連続5日間反復投与したマウスでは、その後、60日間の休薬後に(MAPの反復投与終了後76日)、 0.24mg/kg のMAP注射後の移所運動量が、paroxetineの代わりに生理食塩水を投与した逆耐性形成群より有意に低下していた。すなわち、感受性亢進の発現が抑制されていることがわかった(Fig. 1)。

Fig.1 Effects of repeated injections of paroxetine during withdrawal of MAP pretreatment on behavioral



responses to MAP challenge. The motor activity was automatically quantified and cumulated for 60 min following MAP challenge (0.24 mg/kg, s.c: M) on day 77 and on day 61 of withdrawal of the repeated treatment with MAP (1mg/kg (M 1.0) or 4.8mg/kg (M 4.8) once a day) or saline (S), and that with paroxetine (8.0mg/kg (P) once a day) or saline, respectively. Each value is the mean with S.E.M. of 8-10 determinations. ; $p < 0.01$ between the two groups linked with a solid line. NS; no statistically significant difference between the two groups linked with a solid line. Statistical analysis of the present data with a heterogeneous variance was performed using the Kruskal-Wallis test followed by the Scheffé post hoc test.

D. 考察

本年度は、マウスを用いて、強力な選択的セロトニン再取り込み阻害作用をもつ paroxetine (8mg/kg) (SSRI) の1日1回5日間の繰り返し投与が、MAP反復投与で一旦形成された移所運動量増加反応の増強（逆耐性現象）を抑制する効果が、2ヶ月以上の長期間持続することを明らかにした。一方、逆耐性現象を誘導するための従来のMAP反復投与法における一回毎の標準的投与量では、逆耐性の長期的維持が難しく、さらに一回投与量を増やす必要があった。この所見は、逆耐性現象は、その形成条件によっては、次第に減衰

することを示唆しており、paroxetineの抗逆耐性効果が、このような減衰の分子機構と関係する可能性がある。

Paroxetineが、既に成立した逆耐性の発現を抑制するメカニズムは、次の事実から、paroxetineによって脳の細胞外セロトニン濃度が上昇することと関係があると推測される。すなわち、(1) paroxetineと同様にSSRIであるfluoxetineも、MAPによって形成された逆耐性現象の発現を阻害し³⁾、(2) 細胞外セロトニン濃度が高く維持されるセロトニントランスポーターノックアウトマウスでは、MAPを反復投与しても逆耐性現象が生じず⁴⁾、(3) 逆耐性とも関連する、コカインやamphetamineに対する報酬系の強化学習効果は、セロトニン作動薬により減弱する⁵⁾。しかし、セロトニンの2A型⁶⁾や3型⁷⁾受容体の拮抗薬が、中枢刺激薬によって誘発された逆耐性を抑制するという報告は、以上の考えを支持していない。ただし、これらの受容体の遮断を通じて、特定の部位のセロトニン放出が促進される可能性もあり、セロトニンの多様な受容体のうち、どの刺激が逆耐性の抑制に関与するのかを検討する必要がある。

以上に述べた逆耐性の発現抑制が、少なくとも2ヶ月の長期間持続するメカニズムも未だ明らかではない。中枢刺激薬の反復投与が海馬における神経新生の減少や神経栄養因子のmRNAおよび蛋白質の変化を引き起こし^{8,9,10,11)}、SSRIの慢性投与により、海馬における神経新生の上昇や、神経栄養因子の増加が見られることが報告されていることより^{12,13)}、長期的な抑制効果は、中枢刺激薬による神経回路あるいはシナプスの可塑的变化を、SSRIが再編成した結果もたらされた可能性がある。

昨年度までの研究で、SSRIが一度成立した逆耐性現象を減弱させる作用をもつことわかり、覚せい剤精神病や妄想型統合失調症の再発の脆弱

性を改善し、再発予防効果を示すことが期待された。今年度はさらに、SSRI の比較的短期の反復投与で、抗逆耐性作用を長期間維持できることが示唆され、臨床的な有用性も調べる意義があると考えられる。現在、SSRI が一定期間投与された統合失調症患者において、幻覚・妄想状態の再発率の変化について調査を開始した。今後は、SSRI の抗逆耐性効果の分子メカニズムとともに、薬物依存や依存性薬物による精神病状態の再発予防への SSRI の応用に関しても研究を進める計画である。

E. 結論

SSRI 型抗うつ薬である paroxetine を一日一回 5 日間反復投与することにより、60 日間以上の長期にわたって、マウスにおいて一度形成された MAP による逆耐性の発現が抑制されることがわかった。この所見は、SSRI の比較的短期間の繰り返し投与が覚せい剤精神病または妄想型統合失調症の再発・再燃の脆弱性を改善し、予防に繋がる可能性を示唆している。

[参考文献]

- 1) Ujike H, Sato M. Clinical features of sensitization to methamphetamine observed in patients with methamphetamine dependence and psychosis. *Ann N Y Acad Sci* 1025: 279-287, 2004.
- 2) Nishikawa T, Mataga N, Takashima M, Toru M. Behavioral sensitization and relative hyperresponsiveness of striatal and limbic dopaminergic neurons after repeated methamphetamine treatment. *Eur J Pharmacol* 88: 195-203, 1983.
- 3) Kaneko, Y., Kashiwa, A., Ito, T., et al.: Selective serotonin reuptake inhibitors, fluoxetine and paroxetine, attenuate the expression of the established behavioral sensitization induced by methamphetamine. *Neuropsychopharmacol*, 32: 658-664, 2007.
- 4) Shen H, Hagino Y, Kobayashi H, Numachi Y, Yamamoto H, Yamamoto T, Lesch KP, Murphy DL, Hall SF, Uhl GR, Ikeda K, Sora I. Methamphetamine sensitization in dopamine (DAT) and/or 5-HT (SERT) transporter knockout mice. The Society for Neuroscience 33rd Annual Meeting, New Orleans, USA [2003/11/8-14], 2003.
- 5) Takamatsu Y, Yamamoto H, Ogai Y, Hagino Y, Markou A, Ikeda K. Fluoxetine as a potential pharmacotherapy for methamphetamine dependence: studies in mice. *Ann N Y Acad Sci* 1074:295-302, 2006.
- 6) Davidson C, Lazarus C, Xiong X, Lee TH, Ellinwood EH. 5-HT₂ receptor antagonists given in the acute withdrawal from daily cocaine injections can reverse established sensitization. *Eur J Pharmacol* 453: 255-263, 2002.
- 7) 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. *Neuropsychopharmacology* 27: 542-553, 2002.
- 8) Yamaguchi M, Suzuki T, Seki T, Namba T, Juan R, Arai H, Hori T, Asada T. Repetitive cocaine administration decreases neurogenesis in adult rat hippocampus. *Ann N Y Acad Sci* 1025: 351-362, 2004.
- 9) Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 20: 9104-9110, 2000.
- 10) Grimm JW, Lu L, Hayashi T, Hope BT, Su TP, Shaham Y. Time-dependent increases in brain-derived neurotrophic factor protein levels

within the mesolimbic dopamine system after withdrawal from cocaine: implications for incubation of cocaine craving. *J Neurosci* 23: 742-747, 2003.

- 11) Le Foll B, Diaz J, Sokoloff P. A single cocaine exposure increases BDNF and D3 receptor expression: implications for drug-conditioning. *Neuroreport* 16: 175-178, 2005.
- 12) Sodhi MS, Sanders-Bush E. 5-HT and brain development. *Int Rev Neurobiol* 59: 111-174, 2004.
- 13) Duman RS, Nakagawa S, Malberg J. Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology* 25: 836-844, 2001.

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) 原著

1. Kaneko, Y., Kashiwa, A., Ito, T., et al.: Selective serotonin reuptake inhibitors, fluoxetine and paroxetine, attenuate the expression of the established behavioral sensitization induced by methamphetamine. *Neuropsychopharmacol*, 32: 658-664, 2007.
2. Takeuchi, T., Furuta, K., Hirasawa, T., et al.: Perospirone in the treatment of patients with delirium. *Psychiatry Clin Neurosci*, 61: 67-70, 2007.
3. Shimazu, D., Yamamoto, N., Umino, A., et al.: 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*, 96: 30-42, 2006.
4. Tanaka, Y., Obata, T., Sassa, T., et al.: Quantitative magnetic resonance spectroscopy of schizophrenia: relationship between decreased

N-acetylaspartate and frontal lobe dysfunction. *Psychiatry Clin Neurosci*, 60: 365-372, 2006.

5. Kuroda, Y., Motohashi, N., Ito, H., et al.: Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on [11C] raclopride binding and cognitive function in patients with depression. *J. Affect. Disorder*, 95: 35-42, 2006.
6. Kanematsu, S., Ishii, S., Umino, A., et al.: Evidence for involvement of glial cell activity in the control of extracellular D-serine contents in the rat brain. *J Neural Transm*, 113: 1717-1721, 2006.

(2) 著書

1. Nishikawa, T.: A systematic approach to the brain d-serine system. Fujii N, Homma H, Bruecker H, Fisher GH, Konno R (eds.) *A New Frontier in Amino Acid and Protein Research*. New York: Nova Science Publishers; 2007, in press.
2. Nishikawa, T., Kurumaji, A., Ito, T., et al.: Neuroanatomical and molecular changes in stress responses. Kato N, Kawata M and Pitman RK (eds.) *PTSD brain mechanisms and clinical implications*. pp. 3-11, Springer-Verlag, Tokyo, 2006.
3. 西川 徹: 1. 統合失調症. 第7章 神経・精神疾患の分子機構. 森寿, 真鍋俊也, 渡辺雅彦, 岡野栄之, 宮川剛編. *脳神経科学イラストレイテッド* (改訂第2版). pp. 276-283, 羊土社, 東京, 2006.
4. 濱村貴史, 山本直樹, 黒田安計, 他: 抗精神病薬の作用機序. 精神科薬物療法研究会編. *統合失調症の薬物治療アルゴリズム*. pp. 95-122, 医学書院, 東京, 2006..
5. 谷口 豪, 西川 徹: 3. グルタミン酸-D-セリンシステムと統合失調症. V. 「グルタミン酸」と「てんかん、統合失調症」. 鶴紀子編.

脳とこころの科学. pp. 114-123, 新興医学出版, 東京, 2006.

6. 車地暁生, 行実知昭, 熱田英範, 他: 身体表現性障害を経過中に Bipolar II Disorder を呈し、炭酸リチウム投与によって寛解に至った 1 症例. Bipolar Disorder 研究会編. Bipolar Disorder 4. pp. 25-30, アルタ出版, 東京, 2006.

(3) 総説

1. Yui, K., Kajii, Y., Nishikawa, T.: Neurobiological and molecular bases of methamphetamine-induced behavioral sensitization and spontaneous recurrence of methamphetamine psychosis, and its implication in schizophrenia. Current Psychiatry Reviews, 2: 381-393, 2006.
2. 西川徹: 統合失調症の分子機構研究の最前線; 疾患解明 Overview. 実験医学, 24: 2663-2671, 2006.
3. 西川 徹: 脳の発達障害としての統合失調症. 日本薬理学雑誌, 128: 13-18, 2006.
4. 日比野英彦, 西川 徹: アシル化アミノ酸の行動薬理学的評価—脂質による高次脳機能異常改善作用の機序を中心に—. オレオサイエンス, 6: 93-105, 2006.
5. 山本直樹, 西川徹: 違法ドラッグと依存性薬物による精神障害の分子病態. 医学のあゆみ, 217: 1147-1151, 2006.
6. 車地暁生: 神経科学; 第 2 章 統合失調症の病理・病態生理・成因. 最新医学・別冊 新しい診断と治療の ABC, 32: 39-47, 2006.
7. 熱田英範, 西川 徹: 統合失調症の薬理学的発展; 特集「統合失調症解明へのアプローチ」. 精神科, 8: 257-263, 2006.

3. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

1. 西川 徹: 統合失調症の病態への分子薬理

学的アプローチ. 第 15 回 Neuroscience Seminar Tokushima. 徳島, 3.6, 2006.

2. 西川 徹: 治療薬開発研究の焦点. 日本統合失調症学会創立記念第 1 回大会: 記念シンポジウム「統合失調症研究の焦点」. 東京, 3.21, 2006.
3. 柏 淳: 統合失調症および覚醒剤精神病の再発防止治療薬の開発. 第 5 回国際バイオフォーラム&国際バイオ EXPO. 東京, 5.19, 2006.
4. 西川 徹: 薬理学的に見た統合失調症の分子病態. 岐阜薬科大学大学院特別講義. 岐阜, 6.26, 2006.
5. 西川 徹: 脳内 D-セリンの代謝・機能の分子機構と病態—グリアとの関連に注目して—. 特定領域班「神経-グリア回路網」サマークワークショップ「グリア研究の新しい展開を求めて」. 熱海, 7.13, 2006.
6. 西川 徹: 統合失調症における神経情報処理障害の分子基盤. 日本薬学会 第 22 回創薬セミナー. 甲斐大泉, 7.26, 2006.
7. 西川 徹, 山本直樹, 柏 淳, 他: 統合失調症の分子異常への薬理学的・発達神経学的アプローチ. 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, 札幌, 8.22, 2006.
8. 柏 淳, 金子雄二郎, 伊藤 卓, 他: 統合失調症の薬理学的再発予防への展望—セロトニン作動性薬物による逆耐性消失から—. 第 28 回日本生物学的精神医学会・第 36 回日本神経精神薬理学会・第 49 回日本神経化学学会大会合同年会, 名古屋, 9.15, 2006.
9. 西川 徹: 統合失調症の分子異常への発達神経科学的アプローチ. 科学研究費補助金特定領域研究「ゲノム」4 領域 2006 年度合同班会議. 大阪, 9.21, 2006.
10. 西川 徹: グリア・ニューロンモジュレータ

ーとしての D-セリンと精神神経疾患. 第 11 回グリア研究会. 東京, 11. 10, 2006.

(2)国際学会

1. Kaneko, Y., Kashiwa, A., Ito, T., et al.: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, Fluoxetine and Paroxetine, Attenuate the Expression of the Established Behavioral Sensitization Induced by Methamphetamine. Keystone Symposia; Neurobiology of Addiction (C3), Santa Fe, 2.26, 2007.

(3)国内学会

1. 高木俊輔, 熱田英範, 大島一成, 他: 市販頭痛薬「ナロン」依存症を合併した身体表現性障害の 1 症例. 東京精神医学会第 76 回学術集会, 東京, 3.11, 2006.
2. 竹内 崇, 古田 光, 正木秀和, 他: せん妄に対する非定型抗精神病薬の使用経験. 第 102 回日本精神神経学会総会, 福岡, 5.11, 2006.
3. 高木俊輔, 正木秀和, 大島一成, 他: リファンピシン投与によってハロペリドール血中濃度が著明に低下した統合失調症の 1 症例. 東京精神医学会第 77 回学術集会, 東京, 7.15, 2006.
4. 武藤仁志, 熱田英範, 治徳大介, 他: リチウム治療域血中濃度で脳波異常を伴うせん妄を呈した双極性障害の 2 症例. 東京精神医学会第 77 回学術集会, 東京, 7.15, 2006.
5. 西川 徹, 山本直樹, 海野麻未, 他: 脳における細胞外液中 D-セリン濃度の調節機構-グリア毒および神経毒の影響-. 第 2 回 D-アミノ酸研究会学術講演会. 京都, 9.8, 2006.
6. 柏 淳: 統合失調症・覚せい剤精神病の再発防止治療薬の開発. イノベーション・ジャパン 2006. 東京, 9.13-14, 2006.
7. 車地暁生, 伊藤 卓, 石井澄和, 他: An investigation of candidate genes for stress

responses in the hippocampus. 第 28 回日本生物学的精神医学会・第 36 回日本神経精神薬理学会・第 49 回日本神経化学学会大会合同年会, 名古屋, 9.14, 2006.

8. 山本直樹, 村岡新一郎, 梶井 靖, 他: Characterization of a novel methamphetamine-induced transcript mrt3 in the rat cerebral cortex. 第 28 回日本生物学的精神医学会・第 36 回日本神経精神薬理学会・第 49 回日本神経化学学会大会合同年会, 名古屋, 9.14, 2006.
9. 藤平隆久, 兼松宗太郎, 海野麻未, 他: Effects of D-cycloserine on the extracellular contents of D-serine in the rat frontal cortex. 第 28 回日本生物学的精神医学会・第 36 回日本神経精神薬理学会・第 49 回日本神経化学学会大会合同年会, 名古屋, 9.14, 2006.
10. 竹林裕直, 山本直樹, 西川 徹: Phencyclidine-induced gene expression in the thalamus of developing rats. 第 28 回日本生物学的精神医学会・第 36 回日本神経精神薬理学会・第 49 回日本神経化学学会大会合同年会, 名古屋, 9.16, 2006.
11. 小方茂弘, 兼松宗太郎, 藤平隆久, 他: Effects of selective gliotoxins on extracellular D-serine contents in the rat medial frontal cortex. Effects of selective gliotoxins on extracellular D-serine contents in the rat medial frontal cortex. 第 28 回日本生物学的精神医学会・第 36 回日本神経精神薬理学会・第 49 回日本神経化学学会大会合同年会, 名古屋, 9.16, 2006.
12. 白久博史, 藤平隆久, 兼松宗太郎, 他: Effects of clozapine on extracellular contents of various amino acids in the rat frontal cortex. Effects of clozapine on extracellular contents of various amino acids in the rat frontal cortex. 第 28 回日本生物学的精神医学会・第 36 回日本神経精

神薬理学会・第49回日本神経化学会大会合同年会, 名古屋, 9.16, 2006.

13. 橋本ほしみ, 高木俊輔, 熱田英範, 他: 間歇型一酸化炭素中毒症の軽快後に再燃した疼痛に対して ifenprodil が有効であった持続性身体表現性疼痛障害の1例. 東京精神医学会第78回学術集会, 三鷹市, 10.14, 2006.
14. 光定博生, 熱田英範, 前原健寿, 他: 側頭葉てんかんに対する側頭葉切除術後2年を経過して精神病症状を呈した1例. 東京精神医学会第78回学術集会, 三鷹市, 10.14, 2006.
15. 竹内 崇, 行実知昭, 正木秀和, 他: 東京医科歯科大学医学部附属病院における精神科コンサルテーション・リエゾン活動. 第19回日本総合病院精神医学会総会, 宇都宮, 12.2, 2006.
16. 治徳大介, 武藤仁志, 熱田英範, 他: リチウム治療域血中濃度でせん妄を呈した双極性障

害の2症例. 第19回日本総合病院精神医学会総会, 宇都宮, 12.2, 2006.

17. 山本直樹, 嶋津奈, 海野麻未, 他: グルタミン酸-D-セリン系に作用する統合失調症の新規治療薬開発に関する研究. 第39回精神神経系薬物治療研究報告会, 豊中, 12.8, 2006.
18. 日野恒平, 熱田英範, 大島一成, 他: 重度の低体重をきたし公汎性発達障害と診断された成人男性の1例. 東京精神医学会第79回学術集会, 東京, 3.3, 2007.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
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

1 型グリシントランスポーター遺伝子の検討

分担研究者：氏家 寛¹

研究協力者：森田幸孝¹、岸本真希子¹、岡久裕子¹、小高辰也¹、稲田俊也²、原野陸正²、小宮山徳太郎²、堀 達²、山田光彦²、関根吉統²、曾良一郎²、岩田仲生²、伊豫雅臣²、尾崎紀夫²、黒田重利¹

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

[研究要旨]

これまでの覚せい剤精神病における遺伝子脆弱性の解析から、予想どおりにドパミン系関連遺伝子、例えばドパミントランスポーターやドパミン D2 受容体遺伝子が非常に強い影響を与えていることが明らかにしてきた。一方で、以前から覚醒剤精神病と統合失調症の異同が議論されており、統合失調症の病態ではドパミンと共にグルタミン酸系神経伝達の重要性が指摘されており、特に NMDA 受容体の不全仮説が有力である。NMDA 受容体は複雑な制御を受けているが、グリシンがアロステリックに賦活する。そこで、グリシンの脳内濃度の決定に重要である 1 型グリシントランスポーター (GlyT-1) の遺伝子を覚醒剤精神病 188 例、健常対象群 210 例で解析した。GlyT-1 遺伝子の 3 つの多型、rs2486001 (C>T, SNP1)、rs2248829 (G>A, SNP2)、rs2248632 (G>A, SNP3) を選び解析した。3 つの多型はいずれもハーディー・ワインベルグの法則を満たしていた。SNP1 では遺伝子頻度 ($p=0.00070$)、アレル頻度 ($p=0.0018$) とともに両群間で有意な差を示し、マイナーアレルである T アレルが覚醒剤精神病群で多かった。SNP2 ではメジャーアレルである G アレルが覚醒剤群で多い傾向を示した。ハプロタイプ解析にて、この 2 つの SNP は連鎖不平衡 ($D'=0.76$, $r^2=0.064$, $p<1\times 10^{-8}$) にあったので、ハプロタイプを推定すると、4 種のハプロタイプの存在が推定され、その頻度では T-G ハプロタイプが有意に覚醒剤群に多いことがわかった (健常対照群 0.16, 覚醒剤群 0.28, $p<0.0000001$)。今回の結果から、覚醒剤精神病においてもグルタミン酸カスケードが関与している可能性が示された。

A. 研究目的

覚せい剤の乱用により強い依存、そして精神病的障害が誘発されるが、その頻度や程度には個人差が大きく、個人の脆弱性の程度により影響されると推定される。この個人の脆弱性は遺伝子多型により強く規定されると考えられる。これまで、多くの遺伝子を解析してきたが、その結果、明ら

かになったことは、覚せい剤の最も重要な薬理作用である、カテコラミン、中でもドパミンの神経伝達に影響する分子の遺伝子多型が強く覚せい剤精神病の経過や予後に影響することがわかった。例えば、覚せい剤によりシナプス間隙に大量に放出されたドパミンを除去するドパミントランスポーター遺伝子では 3 ‘非翻訳部位の VNTR

多型で、この遺伝子の発現が減少する9回繰り返しアレルは精神病を遷延させる危険因子であり、また、放出されたドパミンの作用部位であるドパミンD2受容体遺伝子のTaqIA多型や-1411ns/del多型では、D2受容体密度が増加するアレルや遺伝子型はやはり予後や経過が悪化する危険因子であることを明らかにしてきた^{1, 2)}。これらのことは、薬理実験や動物実験から予想されたことではあるが、実際に覚せい剤乱用患者においても臨床的に有用な指標として活用できる程度のパワーを持った遺伝子因子であることがわかった。

一方、ドパミン系以外にも多くの脳内分子が覚せい剤依存・精神病の形成や発現に影響することが知られているが、その中で、グルタミン酸神経伝達が重要な役割を果たしていることが推定されている。例えば、皮質-線条体グルタミン酸神経路の起始核のある前頭葉を破壊しておく、覚せい剤による逆耐性現象（覚せい剤精神病的動物モデル）の形成を阻止したという報告³⁾、グルタミン酸の受容体の1つであるNMDA受容体のアンタゴニストであるMK-801やAP-5の全身投与または腹側被蓋野の微量注入が精神刺激薬の逆耐性を阻止する^{4, 5)}、または、別のNMDA受容体アンタゴニストのCPPが覚せい剤の精神依存の形成を阻止することが動物を用いた場所嗜好性試験で示されている⁶⁾。精神病症状でみると、NMDA受容体のアンタゴニストであるphencyclidineやketamineが人に精神病症状を誘発すること^{7, 8)}、覚せい剤精神病と臨床症状に共通点の多い統合失調症ではグルタミン酸系神経伝達異常を示す間接的証拠が数多く見出されている。これらの知見は覚せい剤精神病的発現や経過にグルタミン酸神経が関与している可能性を示している。NMDA受容体にはグルタミン酸結合部位以外にグリシン結合部位もあり、この部位にグリシンやD-セリンが結合するとNMDA受容体が活性化される⁹⁾。グリシンのシナプス周囲での濃度はグリシントラ

ンスポーターにより調節されており、生理的状态では不飽和であることも知られている¹⁰⁾。グリシントランスポーターには1型と2型の存在が知られており、前者は主に脳で、後者は脳幹に分布している。そこで、このグリシントランスポーター1型遺伝子（以下GlyT-1）多型が覚せい剤精神病患者の発症や予後に影響する可能性が推定されることから解析をした。

B. 研究方法

1. 対象

対象者は覚せい剤精神病患者188名（男性149名、女性39名、平均年齢36.2 $\pm$ 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210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。

2. 遺伝子解析方法

GlyT-1遺伝子（SLC6A9とも呼ぶ、MIM: 604159）は約133Kbで18 exonからなり、3つのsplice variantが知られている。遺伝子多型はNCBIのdbSNPより調べ、アレル頻度が既にわかっており、遺伝子全体をかばーできる3つ、rs2486001（C>T, SNP1）、rs2248829（G>A, SNP2）、rs2248632（G>A, SNP3）を選択した。遺伝子型はRFLP法で決定した（SNP1, Eco0109I; SNP2, HincII; SNP3, MnlI）。また、SNP1では有意な相関が見られたため、異なる制限酵素であるEco47Iで認識できるように設計したmismatch primerで遺伝子型の確認を全例で行ったが、すべて一致した。統計には χ^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. Single SNP 相関解析

まず、3つの SNP は患者、対照群ともに Hardy-Weinberg 平衡を満たしていることを確認した。SNP1、2、3 のマイナーアレル頻度はそれぞれ 19.0%、29.5%、26.9%であった（表1）。疾患との相関では SNP1 で遺伝子型、アレル頻度共に有意に覚せい剤精神病患者と相関した（遺伝子型、 $\chi^2=9.52$, $p=0.0070$; allele, $G=9.66$, $p=0.0018$ ）。マイナーアレルである T アレルが覚せい剤精神病患者で多く、危険因子であった。SNP2 は 遺伝子型、アレル頻度で有意傾向（ $p=0.086$, $p=0.063$ ）を示した。SNP3 は有意な相関は示さなかった。次に種々の臨床症状、初回乱用の年齢、多剤乱用の有無、初回乱用から精神病症状出現までの潜時、精神病の治療予後、寛解後のフラッシュバック合併の有無で検討したが、これらには影響していなかった（表2）。

表 1. GlyT-1 遺伝子と覚せい剤精神病との相関解析

Group	N	Genotype			Chi square	p value
SNP1(rs)		C/C(%)	C/T(%)	T/T(%)		
Control	210	139(66.2)	63(30.0)	8(3.8)	9.91	0.0070
METH Psychosis	188	96(51.1)	78(41.5)	14(7.4)		
SNP2(rs)		G/G(%)	G/A(%)	A/A(%)	Chi square	p value
Control	210	110(52.4)	76(36.2)	24(11.4)		
METH Psychosis	188	109(60.0)	69(36.7)	10(5.3)	4.91	0.086
SNP3(rs)		C/C(%)	C/T(%)	T/T(%)		
Control	210	113(53.8)	81(38.6)	16(7.6)	1.13	0.56
METH Psychosis	188	111(59.0)	65(34.6)	12(6.4)		

Group	N	Allele		Chi square	p value
SNP1(rs)		C(%)	T(%)		
Control	210	341(81.0)	79(19.0)	9.79	0.0018
METH Psychosis	188	270(71.8)	106(28.2)		
SNP2(rs)		G(%)	A(%)	Chi square	p value
Control	210	296(70.5)	124(29.5)		
METH Psychosis	188	287(76.3)	89(23.7)	3.47	0.063
SNP3(rs)		C(%)	T(%)		
Control	210	307(73.1)	113(26.9)	1.10	0.30
METH Psychosis	188	287(76.3)	89(23.7)		

表 2. GluT-1 遺伝子多型 SNP1 と覚せい剤精神病臨床症状との相関解析

SNP1		Genotype		Allele		Chi-square		p value	
Subcategories of METH Ps	N	C/C(%)	T/T(%)	C(%)	T(%)	Chi-square	p value	Chi-square	p value
Age of First Use									
20y<	95	43(45.2)	45(47.3)	7(7.4)	131(68.9)	59(31.1)			
20y>=	91	43(47.3)	41(45.1)	7(7.7)	127(69.8)	55(30.2)	0.10	0.97	
Multisubstance abuse									
No	51	24(47.1)	25(49.0)	2(3.9)	73(71.6)	29(28.4)			
Yes	129	61(47.3)	57(44.2)	11(8.5)	129(69.4)	58(30.6)	1.26	0.60	0.17
Latency of Psychosis									
Typ	78	39(50.0)	34(43.6)	5(6.4)	112(71.8)	44(28.2)			
Atyp	97	49(41.2)	50(51.5)	7(7.3)	130(67.0)	64(33.0)	1.35	0.50	0.73
Prognosis of Psychosis									
Transient	103	45(43.7)	49(47.6)	9(8.7)	139(67.5)	67(32.5)			
Prolonged	79	38(48.1)	38(48.6)	3(3.3)	112(70.9)	46(29.1)	0.57	0.76	0.93
Spontaneous Relapse of psychotic symptoms									
No	107	50(46.7)	47(43.9)	10(9.3)	149(69.8)	67(30.4)			
Yes	79	38(48.6)	38(48.4)	3(3.3)	111(70.3)	47(29.7)	1.41	0.52	0.82

2. 連鎖不平衡解析

各 2 SNP 間で連鎖解析をしたところ、 D' と r^2 値はそれぞれ SNP1-SNP2 間 ($D'=0.76$, $r^2=0.064$)、SNP1-SNP3 間 ($D'=0.92$, $r^2=0.087$)、SNP2-SNP3 間 ($D'=0.87$, $r^2=0.70$) であり（表3）、3つの SNP はお互いに連鎖不平衡関係にあることが明らかになり、1つの遺伝子ブロックを形成することがわかった。

表 3. GlyT-1 遺伝子の連鎖不平衡

	snp 1	snp 2
snp 2	$D'=0.76$ $r^2=0.064$ $<1 \times 10^{-8}$	
snp 3	$D'=0.92$ $r^2=0.087$ $<1 \times 10^{-8}$	$D'=0.87$ $r^2=0.70$ $<1 \times 10^{-8}$

3. ハプロタイプ解析

上記したように 3つの SNP が LD ブロックを形成していたので、ハプロタイプ解析を行った。SNP1-2、SNP2-3、SNP1-2-3 すべてで有意な相関が見られた。その中で SNP1-2 と SNP1-2-3 がそれぞれ 0.000011 と 0.000050 と強い相関が得られたので、各ハプロタイプ頻度を推定し、解析した。その結果、SNP1-2 ハプロタイプでは T-G 頻度が患者群で 0.28、対照群で 0.16 と有意に患者群で多く、危険因子であった（表4）。オッズ比は 2.04

(95%CI; 1.45-2.86)であった。同様のことは SNP1-2-3 でも観察され、T-G-G ハプロタイプ頻度は患者群で 0.28、対照群で 0.17 とほぼ同じであり、SNP1-2 の T-G が重要と考えられた。

表 4. GlyT-1 遺伝子の覚せい剤精神病でのハプロタイプ解析

Global P values from single-locus and multilocus association analysis				
SNP ID	1SNP	2SNP	3SNP	
SNP1(C>T)	0.0018	0.000011		
SNP2(G>A)	0.063	0.0040	0.000050	
SNP3(G>A)	0.30			

SNPs	Haplotype	MAP	CON	Permutation p-value
SNP1-2	C-G	0.48	0.54	0.063
	C-A	0.24	0.27	0.34
	T-G	0.28	0.16a	<0.0000001
	T-A	0	0.027	0.017
SNP1-2-3	C-G-G	0.47	0.51	0.25
	C-A-A	0.22	0.23	0.86
	T-G-G	0.28	0.17b	<0.0000001
	C-A-G	0.016	0.047	0.028
	C-G-A	0.016	0.033	0.11
	T-A-G	0	0.012	0.065
	T-A-A	0	0.011	0.15

D. 考察およびまとめ

今回の解析から GlyT-1 遺伝子が覚せい剤精神病と相関すること、SNP1-2 の T-G ハプロタイプが危険因子で、そのオッズ比は約 2 倍であることが明らかとなった。この GlyT-1 遺伝子の解析は他の精神疾患も含めて行われてはおらず、覚せい剤精神病に特異的な因子なのか、他の原因による精神病性障害にも共通のものは明らかではないが後者の可能性を指示するいくつかの証拠がある。グリシントランスポーター阻害薬が合成されており、SSR504734 や NFPS が動物実験で抗精神病薬の profile を呈することが報告されている^{11, 12)}。また、GlyT-1 遺伝子のノックアウトの heterozygous 動物ではアンフェタミンによる

プレパルス抑制テストでの障害を改善するという報告がある¹³⁾。これらは、グリシントランスポーターの機能抑制、または低下は抗精神病作用や統合失調症の認知障害の改善をもたらす可能性を示唆しており、この GlyT-1 遺伝子は覚せい剤精神病だけではなく、少なくとも統合失調症の精神病症状にも関与していると考えられる。今回の対象患者は覚せい剤精神病であるが、同時に覚せい剤依存症にも同時罹患しているので、この結果は依存形成に関わっている可能性も考えられる。グリシン結合部位アンタゴニストである L-701, 324 や ACPS が実験動物でのアンフェタミンに対する場所嗜好性形成を阻止したという報告があり^{14, 15)}、これは、グリシン結合部位の活性化が依存形成に必要ということになる。より正確な機序は、他の依存物質患者での検討が必要と考えられる。また、今回は遺伝子多型の解析のみであるので、これらの多型の生理的活性を検討する必要もあるとかがえられる。

[参考文献]

1. 氏家 寛、堀 達、小宮山徳太郎. 違法ドラッグを含む多剤乱用の実態と物質性誘発性精神病の遺伝子ファクター. 医学のあゆみ 217, 1175-1179, 2006
2. 氏家 寛. アルコール・薬物依存症の遺伝子解析. 神経研究の進歩, 50, 727-738, 2006
3. Wolf ME, Dahlin SL, Hu XT, Xue CJ, White K. Effects of lesions of prefrontal cortex, amygdala, or fornix on behavioral sensitization to amphetamine: comparison with N-methyl-D-aspartate antagonists. Neuroscience 69: 417-39, 1995
4. Vezina P, Queen AL. Induction of locomotor sensitization by amphetamine requires the activation of NMDA receptors in the rat ventral tegmental area.

- Psycho-pharmacology (Berl) 151: 184-91, 2000
5. Karler R, Calder LD, Chaudhry IA, Turkanis SA. Blockade of "reverse tolerance" to cocaine and amphetamine by MK-801. *Life Sci* 45: 599-606, 1989
 6. Beshpalov A. The expression of both amphetamine-conditioned place preference and pentylene-tetrazol-conditioned place aversion is attenuated by the NMDA receptor antagonist (+/-)-CPP. *Drug Alcohol Depend* 41: 85-8, 1996
 7. Breier A, Malhotra AK, Pinals DA, Weisenfeld NI, Pickar D. Association of ketamine-induced psychosis with focal activation of the prefrontal cortex in healthy volunteers. *Am J Psychiatry* 154: 805-11, 1997
 8. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 148: 1301-8, 1991
 9. Johnson JW, Ascher P. Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons. *Nature* 325: 529-31, 1987
 10. Sato K, Adams R, Betz H, Schloss P. Modulation of a recombinant glycine transporter (GLYT1b) by activation of protein kinase C. *J Neurochem* 65: 1967-73, 1995
 11. Depoortere R, Dargazanli G, Estenne-Bouhtou G, Coste A, Lanneau C, Desvignes C, Poncelet M, Heaulme M, Santucci V, Decobert M, Cudennec A, Voltz C, Boulay D, Terranova JP, Stemmelin J, Roger P, Marabout B, Sevrin M, Vige X, Biton B, Steinberg R, Francon D, Alonso R, Avenet P, Oury-Donat F, Perrault G, Griebel G, George P, Soubrie P, Scatton B. Neurochemical, electrophysiological and pharmacological profiles of the selective inhibitor of the glycine transporter-1 SSR504734, a potential new type of antipsychotic. *Neuropsychopharmacology* 30: 1963-85, 2005
 12. Javitt DC, Balla A, Burch S, Suckow R, Xie S, Ser-shen H. Reversal of phencyclidine-induced dopaminergic dysregulation by N-methyl-D-aspartate receptor/glycine-site agonists. *Neuro-psychopharmacology* 29: 300-7, 2004
 13. Tsai G, Ralph-Williams RJ, Martina M, Bergeron R, Berger-Sweeney J, Dunham KS, Jiang Z, Caine SB, Coyle JT. Gene knockout of glycine transporter 1: characterization of the behavioral phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 8485-90, 2004
 14. Mead AN, Stephens DN. CNQX but not NBQX prevents expression of amphetamine-induced place preference conditioning: a role for the glycine site of the NMDA receptor, but not AMPA receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 290: 9-15, 1999
 15. Papp M, Gruca P, Willner P. Selective blockade of drug-induced place preference conditioning by ACPC, a functional NMDA-receptor antagonist. *Neuropsychopharmacology* 27: 727-43, 2002
- F. 研究発表
1. 論文発表

- 1) 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*. 31(3):572-84, 2006.
- 2) Kobayashi H, Hata H, Ujike H, Harano M, Inada T, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Ozaki N, Itokawa M, Naka M, Ide S, Ikeda K, Numachi Y, Sora I. Association analysis of delta-opioid receptor gene polymorphisms in methamphetamine dependence/psychosis. *Am J Med Genet* 141B(5):482-486, 2006
- 3) Suzuki A, Nakamura K, Sekine Y, Minabe Y, Takei N, Suzuki K, Iwata Y, Kawai M, Takebayashi K, Matsuzaki H, Iyo M, Ozaki N, Inada T, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Mori N. An association study between catechol-O-methyl transferase gene polymorphism and methamphetamine psychotic disorder. *Psychiatr Genet*. 16(4):133-8, 2006
- 4) Nakamura K, Chen CK, Sekine Y, Iwata Y, Anitha A, Loh el-W, Takei N, Suzuki A, Kawai M, Takebayashi K, Suzuki K, Minabe Y, Tsuchiya K, Yamada K, Iyo M, Ozaki N, Inada T, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Ball DM, Yoshikawa T, Lin SK, Mori N. Association analysis of SOD2 variants with meth-amphetamine psychosis in Japanese and Taiwanese populations. *Hum Genet*. 120(2): 243-52. 2006.
- 5) Nomura A, Ujike H, Tanaka Y, Otani K, Morita Y, Kishimoto M, Morio A, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Sekine Y, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S. Genetic variant of prodynorphin gene is risk factor for methamphetamine dependence. *Neurosci Lett*. 400(1-2):158-62, 2006.
- 6) 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*. ;6(3):179-88, 2006.
- 7) Aoyama N, Takahashi N, Kitaichi K, Ishihara R, Saito S, Maeno N, Ji X, Takagi K, Sekine Y, Iyo M, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Iwata N, Inada T, Ozaki N. Association Between Gene Polymorphisms of SLC22A3 and Methamphetamine Use Disorder. *Alcohol Clin Exp Res*. 30(10):1644-9, 2006.
- 8) Ujike H, Sakai A, Nakata K, Tanaka Y, Kodaka T, Okahaisa Y, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Hori T, Sekine Y, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S. Association study of the dihydropyrimidinase-related protein 2 gene and methamphetamine psychosis. In *Cellular and Molecular Mechanisms of Drugs of Abuse and Neurotoxicity, Cocaine, GHB, and Substituted Amphetamines*. (Ed by Ali SF & Fornai F), *Ann N Y Acad Sci*. vol. 1074: 90-96. , 2006.
- 9) Morio A, Ujike H, Nomura A, Tanaka Y, Morita Y, Otani K, Kishimoto M, Harano M, Inada T, Komiyama T, Yamada M, Hori T, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S. No association between CART (Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript) gene and methamphetamine

- dependence. In Cellular and Molecular Mechanisms of Drugs of Abuse and Neurotoxicity, Cocaine, GHB, and Substituted Amphetamines. (Ed by Ali SF & Fornai F), Ann N Y Acad Sci. vol.1074: 411-417. , 2006.
- 10) Nomura A, Ujike H, Tanaka Y, Kishimoto M, Otani K, Morita Y, Morio A, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Hori T, Sekine Y, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S. Association study of the tumor necrosis factor- α gene and its 1A receptor gene with methamphetamine dependence. In Cellular and Molecular Mechanisms of Drugs of Abuse and Neurotoxicity, Cocaine, GHB, and Substituted Amphetamines. (Ed by Ali SF & Fornai F), Ann N Y Acad Sci. vol.1074: 116-124, 2006.
 - 11) 氏家 寛. 薬物依存、生物学的側面. 精神科臨床ニューアプローチ 8、睡眠障害・物質関連障害(上島国利編) 174-181、メジカルビュー、東京、2006
 - 12) 氏家 寛、堀 達、小宮山徳太郎. 違法ドラッグを含む多剤乱用の実態と物質性誘発性精神病の遺伝子ファクター. 医学のあゆみ 217、1175-1179、2006
 - 13) 氏家 寛. アルコール・薬物依存症の遺伝子解析. 神経研究の進歩、50、727-738、2006
 - 14) 氏家 寛. 特定の物質の不足ないしは過剰に疾患が由来する病態、コカイン. 症状性(器質性)精神障害の治療ガイドライン、精神科治療学、21、増刊号、162-163、2006
2. 学会発表
- 1) Okahisa Y, Ujike H, Tanaka Y, Otani K, Morita Y, Kishimoto M, Ozaki N, Kuroda S. Association study between the NRCAM gene and methamphetamine user. Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum Asia Pacific Regional Meeting, 3.14-17, Pataya, Tailand, 2006
 - 2) AHishimoto, T Drgon, C Johnson, Q-R Liu, J Drgonova, D Walther, H Ujike, T Komiyama, M Harano, Y Sekine, T Inada, N Ozaki, M Iyo, N Iwata, M Yamada, I Sora, GR Uhl. Methamphetamine-dependence whole genome association identifies genes including WDR1. 2006 Annual Meeting of The American Society of Human Genetics, New Orleans, USA, October 9-13, 2006
 - 3) D. Matsuzawa, K. Hashimoto; R. Miyatake, Y Shirayama, 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. PICK1 polymorphisms and association with Methamphetamine psychosis. 36th annual meeting of Society for Neuroscience, Atlanta, October 14-18, 2006
 - 4) Okahisa Y, Ujike H, Tanaka Y, Otani K, Morita Y, Kishimoto M, Morio A, Inada T, Harano M, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S Association study between the NrCAM gene and patients with methamphetamine use disorders. XIV World Congress on Psychiatric Genetics, Cagliari, Italy, October 28th-November 1st, 2006
 - 5) Kishimoto M, Ujike H, Tanaka Y, Otani K, Morita Y, Morio A, Okahisa Y, Kotaka T, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Hori T, Sekine Y, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S. The Frizzled 3 (FZD3) gene is associated with methamphetamine psychosis. XIV World Congress on Psychiatric Genetics, Cagliari, Italy, October 28th-November 1st, 2006
 - 6) 岸本真希子、氏家 寛、田中有史、大谷恭

平、森尾亜希子、岡久裕子、小高辰也、原野陸正、稲田俊也、山田光彦、小宮山徳太郎、堀達、関根吉統、岩田仲生、曾良一郎、伊豫雅臣、尾崎紀夫、黒田重利。セロトニン 1B 受容体と覚醒剤依存症の関連研究。第 28 回日本生物学的精神医学会、第 36 回日本精神薬理学会、第 49 回日本神経化学学会大会、合同年会、2006. 9. 14-16、名古屋

- 7) 岡久裕子、氏家 寛、田中有史、大谷恭平、森田幸孝、岸本真希子、森尾亜希子、小高辰也、稲田俊也、原野陸正、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。NrCAM 遺伝子多型と覚醒剤精神病の関連研究。第 28 回日本生物学的精神医学会、第 36 回日本精神薬理学会、第 49 回日本神経化学学会大会、合同年会、2006. 9. 14-16、名古屋
- 8) 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 P1, T1 機能的遺伝子多型との関連について。第 18 回日本アルコール精神医学会・第 9 回ニコチン・薬物依存研究フォーラム、平成 18 年度合同学術総会、2006. 9. 29-30、千葉
- 9) 氏家 寛、森田幸孝、原野陸正、稲田俊也、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。覚醒剤精神病とグリシントランスポーター遺伝子における相関研究。第 18 回日本アルコール精神医学会・第 9 回ニコチン・薬物依存研究フォーラム、平成 18 年度合同学術総会、2006. 9. 29-30、千葉
- 10) 松澤大輔、橋本謙二、宮武良輔、白山幸彦、清水英司、前田和久、鈴木洋一、真下陽一、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、羽田 明、澤 明、伊

豫雅臣。PICK1 遺伝子多型と覚せい剤乱用者との関連。第 18 回日本アルコール精神医学会・第 9 回ニコチン・薬物依存研究フォーラム、平成 18 年度合同学術総会、2006. 9. 29-30、千葉

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¹

研究協力者：大谷保和¹、原口彩子¹、渡部崇²、妹尾栄一³、山本秀子¹、萩野洋子¹、高松幸雄¹、笠井慎也¹、岩村樹憲⁴、曾良一郎⁵

（¹東京都精神医学総合研究所・分子精神医学研究チーム、²静岡刑務所、³東京都精神医学総合研究所・嗜癮行動研究チーム、⁴岐阜薬科大学製造薬学科・薬化学教室、⁵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ことができる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、昨年度までに標準化したASI(Addiction Severity Index)日本語版(ASI-J)とSRRS(Stimulant Relapse Risk Scale)について、英文論文を発表して普及を図った。ASIに関しては刑務所において44例に実施し、その有用性を明らかにした。SRRSに関してはアルコール依存患者用に改訂して適用し、これらの尺度が幅広い嗜好性物質に対する再使用危険度の予測に有用である可能性を示した。基礎研究では、生体外実験とマイクロダイアリシス実験によって、5-Meo-DIPTの作用機序を明らかにした。5-Meo-DIPTは、生体外でセロトニントランスポーターを阻害するが、生体内（線条体）では細胞外セロトニン量を増加させず、セロトニン1A受容体阻害薬と共投与した場合のみで細胞外セロトニン量を増加させた。5-Meo-DIPTは、セロトニン1A受容体を活性化してセロトニン放出を抑制するために、セロトニントランスポーター阻害能を有するものの細胞外セロトニン量は増加させないと考えられた。これらの知見は、5-Meo-DIPT依存の治療薬開発に繋がるものと期待される。

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也増加している。

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る。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%（6,774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困難かを示している。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をとる必要がある。

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、薬物依存の依存自体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、Fig. 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再使用リスク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、再使用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、依存重症度評価尺度として、嗜癮重症度指標 (ASI: Addiction Severity Index) の日本語版の刑務所での実施と、再飲酒リスク評価尺度 (ARRS: Alcohol

Relapse Risk Scale) の開発を行った。また、基礎研究および治療薬探索では、5-Meo-DIPT の作用機序の解明を行い、治療薬開発の基礎データを得た。以下に各研究項目の目的を記述する。

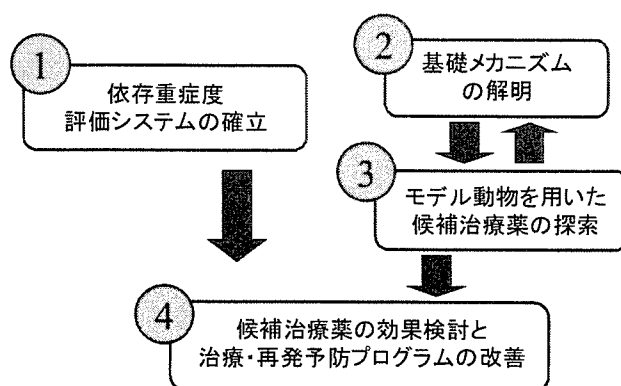


Fig. 1: 薬物依存治療改善に向けた研究の流れ

1. ASI の刑務所での実施

薬物依存治療薬の効果を判定するなど、薬物依存治療を改善するためには、依存患者の重症度を客観的に把握する必要がある。欧米では、嗜癮重症度指標 (ASI) と呼ばれる評価法が普及している。

ASI は 1980 年に McLellan を中心とする研究チームによってアメリカで開発された構造化面接である。現在は改訂を繰り返し、第 5 版を数えている。薬物依存患者の重症度評定のために、世界中の国々で翻訳され広く用いられている。

面接の所要時間はおよそ 90 分程度で、7 つの領域 (医学的状态・雇用/生計状態・薬物使用・アルコール使用・法的状態・家族/人間関係・精神医学的状态) でそれぞれ重症度を評定する。重症度の評定には、面接者による 10 段階評価と、患者の現在の状態を尋ねる項目を中心に算出される合成得点 (コンボジットスコア) の 2 種類が用いられる。それぞれの領域で評定した重症度は、患者への治療・介入方針の決定の際に役立つとされている。

わが国では 1984 年に東京都精神医学総合研究所の齊藤らが中心となって ASI 日本語版 (Addiction Severity Index-Japanese version: ASI-J) の作成を行ったが、患者を対象にした面接は少数例での実施にとどまり、妥当性・信頼性を検討して標準化できるだけの十分な例数を確保していなかった。そこで本研究では、再度翻訳や質問項目の修正を行った後、日本の薬物依存患者 100 例以上に対して ASI-J を実施し、その信頼性 (内的一貫性・評定者間一致)・妥当性 (併存妥当性・予測妥当性) を検討し、標準化を終了させた。前年度までに医療現場における ASI の有用性を示したが、刑務所などの法務機関における有用性は示されていない。このような状況を踏まえ、今年度は、ASI を刑務所内の覚せい剤取締法事犯に対して実施し、その法務機関における有用性を検討することを目的とした。

2. 再飲酒リスク評価尺度の開発

薬物依存では、再使用率の高さが大きな問題である。しかしながら、薬物依存の病態は複雑であり、再使用リスクを評価することは極めて難しく、リスク評価尺度は世界にほとんど無い。

そこで本研究では、覚せい剤などの刺激薬物 (Stimulants) に対する再使用リスクを多面的に評価する尺度 (SRRS: Stimulant Relapse Risk Scale) を独自に開発した。開発した SRRS を覚せい剤などの刺激薬物への依存患者 100 人に実施し、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、前年度までに標準化を終えた。

一方、近年違法ドラッグ (いわゆる脱法ドラッグ) が蔓延しており、対策が急がれている。刺激薬物以外の嗜好性薬物に関しても、その再使用リスクを評価することは極めて重要である。しかし、違法ドラッグの使用者が医療機関で治療を受ける機会は少なく、尺度の有用性を検証することは

困難である。そこで今年度は、患者数が多く、刺激薬物とは大きく異なるメカニズムで依存を引き起こすと考えられるアルコール依存に関して、SRRS を改変して再飲酒リスクを評価する尺度 (ARRS: Alcohol Relapse Risk Scale) を作成し、その有用性を明らかにすることを目的とした。ARRS が再飲酒リスクを評価することができ、しかも SRRS での評価結果と内容が類似するのであれば、新たな問題薬物として今後登場する違法ドラッグにおいても、その再使用リスクを評価できる可能性があると考えられる。

3. 5-Meo-DIPT の作用機序の解明

5-Meo-DIPT は、違法ドラッグとして蔓延してきた薬物であり、最近麻薬指定された。5-Meo-DIPT は、セロトニンと類似した構造をもつことから、セロトニンシステムに作用して精神症状を生み出すと予想されているが、その作用機序の詳細は分かっていなかった。そこで今年度は、5-Meo-DIPT の作用機序を明らかにし、その治療薬の開発のための基礎データを得ることを目的とした。

B. 研究方法

1. ASI の刑務所での実施

刑務所に服役している覚せい剤取締法違反者 50 名のうち、研究趣旨を理解して研究協力に同意し、DSM-IV に基づいて覚せい剤依存または覚せい剤乱用者と診断された 44 名 (男性のみ) を対象に ASI-J を実施して面接調査を行った。面接者は ASI のトレーニングを受けた医師 1 名、心理士 2 名であった。

2. 再飲酒リスク評価尺度の開発

(1) 協力者・手続き

アルコール依存外来を有する専門病院に入院／通院およびアルコール依存療養施設に・入所／