

- 合失調症の動物モデル研究. 第 3 回 Schizophrenia 研究会, 東京 [2004/7/23]
- 138) 池田和隆, 高松幸雄, 山本秀子, 萩野洋子, 曾良一郎, 大谷保和, 原口彩子, 相模あゆみ, 大原美知子, 梅野充, 菊本弘次, 堀達, 小宮山徳太郎, 加藤力, 飛鳥井望, 妹尾栄一. 覚せい剤依存における渴望感制御の重要性 (Control of craving for methamphetamine). シンポジウム: 第 34 回日本神経精神薬理学会, 東京 [2004/7/21-23]
- 139) 野村晃, 氏家寛, 中田謙二, 勝強志, 大谷恭平, 森田幸孝, 田中有史, 黒田重利, 稲田俊也, 原野陸正, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 関根吉統, 曾良一郎, 岩田仲生, 伊豫雅臣, 尾崎紀夫. Prodynorphin 遺伝子のプロモーター領域の機能的多型と覚せい剤依存症との関連研究. 第 26 回生物学的精神医学会, 東京 [2004/7/21-23]
- 140) 新井誠, 糸川昌成, 羽賀誠一, 山田和男, 豊田倫子, 氏家寛, 曾良一郎, 池田和彦, 吉川武男. 統合失調症における糖転移酵素遺伝子の解析. 第 26 回生物学的精神医学会, 東京 [2004/7/21-23]
- 141) 糸川昌成, 新井誠, テッサコックルコリン, 松本浩行, 福田憲滋, 氏家寛, 曾良一郎, 吉川武男. 統合失調症における DISC1 遺伝子のプロモーター領域の解析. 第 26 回生物学的精神医学会東京 [2004/7/21-23]
- 142) 大掛真太郎, 橋本謙二, 清水栄司, 関根吉統, 稲田俊也, 尾崎紀夫, 岩田仲生, 原野陸生, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 曾良一郎, 中田謙二, 氏家寛, 伊豫雅臣. NQO 遺伝子多型と覚醒剤乱用との関連研究. 第 26 回生物学的精神医学会, 東京 [2004/7/21-23]
- 143) 橋本謙二, 伊藤加奈子, 清水栄司, 関根吉統, 稲田俊也, 尾崎紀夫, 岩田仲生, 原野陸生, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 曾良一郎, 中田謙二, 氏家寛, 伊豫雅臣. BDNF 遺伝子と覚醒剤乱用者の関連研究. 第 26 回生物学的精神医学会, 東京 [2004/7/21-23]
- 144) 沼知陽太郎, 小原可久, 小林秀昭, 山下元康, 福島攝, 近江香予, 畑春実, 渡邊秀和, 上野太郎, 矢尾板信裕, 沈昊偉, 山本秀子, 池田和隆, 曾良一郎. メタンフェタミンの神経毒性、体温変化におけるモノアミン神経伝達の関与. 日本神経精神薬理学雑誌 24(6): 406 (2004), 第 34 回日本神経精神薬理学会, 東京 [2004/7/21-23]
- 145) 沈昊偉, 小林秀昭, 萩野洋子, 小原可久, 山下元康, 福島攝, 山本敏文, 山本秀子, 沼知陽太郎, 池田和隆, 曾良一郎. コカインの分子作用機序におけるモノアミントランスポーターの役割. 日本神経精神薬理学雑誌 24(6): 401 (2004), 第 34 回日本神経精神薬理学会, 東京 [2004/7/21-23]
- 146) 山本秀子, 亀ヶ谷悦子, 萩野洋子, 池田和隆, 山本敏文, 小林秀昭, 沼知陽太郎, 竹島多賀夫, 曾良一郎. シナプス小胞モノアミントランスポーター完全欠損によるドーパミントランスポーターの抑制的調節. 日本神経精神薬理学雑誌 24(6): 351 (2004), 第 34 回日本神経精神薬理学会, 東京 [2004/7/21-23]
- 147) 高松幸雄, 高橋雄大, 萩野洋子, 山本秀子, 猪子香代, Uhl GR, 曾良一郎, 池田和隆. ドーパミントランスポーター欠損マウス活動量に与える methylphenidate の 2 面的効果. 日本神経精神薬理学雑誌

- 24(6): 352 (2004), 第 34 回日本神経精神薬理学会, 東京 [2004/7/21-23]
- 148) 福島攝, 沈昊偉, 山下元康, 近江香予, 萩野洋子, 池田和隆, 沼知陽太郎, 小林秀昭, 曾良一郎. ADHD 動物モデルとしてのモノアミントランスポーター欠損マウスを用いたモノアミン取り込み阻害剤の作用機序. 第 26 回生物学的精神医学会, 東京 [2004/7/21-23]
- 149) 沈昊偉, 小林秀昭, 萩野洋子, 小原可久, 山下元康, 福島攝, 山本敏文, 山本秀子, 沼知陽太郎, 池田和隆, 曾良一郎. 前頭前野皮質における SSRI による細胞外ドーパミン濃度増加のメカニズム. 第 26 回生物学的精神医学会, 東京 [2004/7/21-23]
- 150) 小林秀昭, 井手聡一郎, 長谷川準子, 氏家寛, 尾崎紀夫, 関根吉統, 稲田俊也, 原野睦生, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 伊豫雅臣, 岩田仲生, 岩橋和彦, 糸川昌成, 池田和隆, 曾良一郎. メタンファタミン依存とオピオイド関連受容体遺伝子多型に関する相関研究. 第 26 回生物学的精神医学会, 東京 [2004/7/21-23]
- 151) 山下元康, 小林秀昭, 近江香予, 福島攝, 小原可久, 任海学, 沈昊偉, 山本秀子, 池田和隆, 那波宏之, 沼知陽太郎, 曾良一郎. モノアミントランスポーター欠損マウスのプレパルスインヒビションに対する選択的 D2 受容体阻害薬 raclopride の影響. 第 26 回生物学的精神医学会, 東京 [2004/7/21-23]
- 152) 井手聡一郎, 小林秀昭, 氏家寛, 長谷川準子, 田中(篠原)慶子, 仲真樹, 畑春美, 池田和隆, 糸川昌成, 曾良一郎. mu オピオイド受容体遺伝子多型解析と統合失調症. 第 26 回生物学的精神医学会, 東京 [2004/7/21-23]
- 153) 鈴木敦子, 中村和彦, 関根吉統, 長田奈穂子, 竹林淳和, 三辺義雄, 武井教使, 鈴木勝昭, 岩田泰秀, 河合正好, 伊豫雅臣, 尾崎紀夫, 稲田俊也, 岩田仲生, 原野陸正, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 曾良一郎, 氏家寛, 森則夫, 薬物依存ゲノム解析研究グループ (JGIDA Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse). 覚醒剤精神病における SOD2 の相関研究. 第 26 回生物学的精神医学会, 東京 [2004/7/21-23]
- 154) 山下元康, 曾良一郎. モノアミントランスポーターノックアウトマウスを用いた感覚運動情報制御と行動活性におけるアリピプラゾールの効果の検討. 第 1 回 PDA 研究会, 東京 [2004/7/20]
- 155) 山下元康, 小林秀昭, 近江香予, 福島攝, 小原可久, 坂本修一, 中村真樹, 松岡洋夫, 鈴木陽一, 沼知陽太郎, 曾良一郎. 感覚運動情報処理制御の遺伝子改変マウスモデルおよびヒト PPI-PSI を用いた検討. 第 9 回統合失調症研究会, 仙台 [2004/7/17]
- 156) 曾良一郎, 渡邊秀和, 畑春実, 井手聡一郎, 池田和隆, 高橋雅彦, 山室誠. mu オピオイド受容体 KO マウスにおけるモルヒネ類の鎮痛効果と副作用. 日本ペインクリニック学会第 38 回大会, 東京 [2004/7/15-17]
- 157) 曾良一郎. モノアミントランスポーターの分子神経生物学. シンポジウム: ドパミン神経の機能と分子生物学, 第 19 回日本大脳基底核研究会, 松山 [2004/7/3-4]
- 158) 鈴木敦子, 中村和彦, 関根吉統, 長田奈穂子, 竹林淳和, 三辺義雄, 武井教使, 鈴木勝昭, 岩田泰秀, 河合正好, 伊豫雅臣,

尾崎紀夫, 稲田俊也, 原野睦生, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 曾良一郎, 氏家寛, 森則夫. 覚醒剤精神病における SOD の相関研究. 「ドパミン・覚醒剤」, 第 31 回日本脳科学会, 宮崎市 [2004/6/11-12]

159) Sora I, Shen H, Ikeda K. Transgenic animal models for behavioral analysis of emotion (情動行動解析のための遺伝子改変動物モデル). IUPS symposium: Physiological approach to the emotional and behavioral science (情動および行動科学への生理学的アプローチ ■ 新たな実験手法による研究パラダイムの開拓 ■), 第 81 回日本生理学会大会, 札幌 [2004/6/2-4]

160) 小原可久, 沼知陽太郎, 小林秀昭, 山下元康, 渡邊秀和, 福島攝, 小松浩, 畑春美, 仲真樹, 近江香予, 曾良一郎. インターネットを用いた未規制薬物乱用の実態調査. 日本神経精神薬理学雑誌 24; 316-318 (2004), ニコチン・薬物依存研究フォーラム 第 7 回学術年会, 東京 [2004/5/29]

161) 曾良一郎. 教育講演: 精神疾患モデルとしての遺伝子改変動物. 第 100 回日本精神神経学会総会, 札幌 [2004/5/20-22]

162) 畑春実, 渡邊秀和, 小林秀昭, 曾良一郎. Mu オピオイド受容体発現によるモルヒネ鎮痛. 第 1 回東北大学バイオサイエンスシンポジウム, 仙台 [2004/5/14]

(3) 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

「依存性薬物および未規制薬物による神経毒性と精神病の発現機序」3年間のまとめ

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

分担研究者： 西川 徹¹

共同研究者： 柏 淳¹、金子雄二郎¹、櫻井新一郎¹、兼松宗太郎¹、伊藤 卓¹、石井澄和¹、
海野麻未¹、山本直樹¹、車地暁生¹

(¹ 東京医科歯科大学大学院精神行動医科学分野)

本研究は、精神異常発現作用および依存性をもつ、覚せい剤 (amphetamine、methamphet-amine (MAP) など)、コカイン、フェンサイクリジン (phencyclidine: PCP) MDMA (3,4-methylenedioxy-methamphet-amine) 5-MeO-DIPT (5-methoxy-N,N-diisopropyltrypt-amine) などの薬物による脳機能障害の分子病態を解明し、新しい治療・予防法の開発およびその標的となる神経機構や、臨床診断、経過、予後などのマーカー物質を見いだすことを目的としている。このため、特に脳内の D-セリンー NMDA 受容体シグナル系とセロトニン伝達系に着目し、主として依存性薬物による精神障害との関連を検討した。

1. 依存性薬物と脳内 D-セリンシステムに関する研究

脳の D-セリンは、NMDA 型グルタミン酸受容体の内在性コアゴニストとして機能し、統合失調症様異常を引き起こす依存性薬物である、PCP や MAP を急性投与したラットの異常行動を抑制する作用をもつ。したがって、脳内 D-セリンの代謝や機能の分子機構は、薬物依存の病態に関与する可能性があり、新たな治療法開発の標的としても注目される。本研究では、NMDA 受容体へのシグナルとして最も重要と考えられる D-セリンの細胞外放出機序を検討した。細胞外液中の D-セリンは、神経伝達物質とは異なって、脱分極薬によって増加しないことから、ニューロンの活動とは独立した遊離メカニズムが推測されてきた。また、グリア細胞から放出されている可能性もあり、実際、アストロサイト中の D-セリン様免疫反応性が報告

されている。そこで、in vivo マイクロダイアリシス法を用い、自由運動下のラットの内側前頭葉皮質に、選択的かつ可逆的にグリア細胞機能を抑制する (グリア選択的取り込みにより TCA 回路内のアコニターゼを阻害) フルオロクエン酸 (FC) を注入し、細胞外液中 D-セリン濃度の変化を調べた。また、行動変化を観察した。

FC 灌流開始後、D-セリン濃度は 20-30% 程度の減少を示したが、グリシン、タウリン、L-セリンは逆に増加した。また、MAP や PCP によって生ずる移所運動量の増加、常同行動を含む、異常な行動変化が出現することが初めて明らかになった。以上の結果より、内側前頭葉皮質のグリア細胞や、それらの細胞から放出される D-セリンが、薬物依存に関連する異常行動の発現に関与する可能性が示唆された。また、細胞外 D-セリンシグナルの増強による NMDA 受容体機能の促進は、依存性薬物による脳機能障害の治療に役立つことが期待された。

2. 覚せい剤精神病と脳内セロトニン伝達系に関する研究

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、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。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。一方、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。したがって、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と考えられる。

私たちは、(1)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、(2)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、(3)逆耐性現象が成立している動物では、本現象と密接に関係する側坐核内の細胞外セロトニン濃度が低下する、などの所見にもとづいて、選択的セロトニン取り込み阻害薬 (SSRI) が、一度形成された逆耐性現象に及ぼす影響を検討した。

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雄性 ddY マウス (7-8 週齢) に、MAP 投与終了 12 日後より、SSRI (fluoxetine 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。Fluoxetine 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。

さらに、SSRI による逆耐性現象の発現抑制の

長期持続性についても調べた。この実験においては、MAP の反復投与時の用量を 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、SSRI の抗逆耐性効果はマウスで少なくとも 2 ヶ月以上の長期間持続することがわかり、臨床的にも、覚せい剤や他の依存性薬物による精神病状態の SSRI による再発予防が、長期間維持されることを期待できる。

3. まとめ

本研究では、マウスを用いた実験により、脳内の D-セリンシステムやセロトニン伝達系が、依存性薬物による精神障害の病態に密接に関与することが、新たな確度から支持された。また、細胞外 D-セリンシグナルの増強薬や SSRI が、依存性薬物が引き起こす、急性脳機能障害、易再発性の統合失調症様精神病状態などの治療・予防に役立つ可能性が示唆された。

【研究業績】

1. 論文発表

(1) 原著

1. Sakurai, S., Ishii, S., Umino, A., et al.: Effects of psychotomimetic and antipsychotic agents on neocortical and striatal concentrations of various amino acids in the rat. *J Neurochem*, 90: 1378-1388, 2004.
2. Inoue, K., Yamada, A., Fujii, R., et al.: Fez1 is layer-specifically expressed in the adult mouse neocortex. *Eur J Neurosci*, 20: 2909-2916, 2004.
3. Fukasawa, M., Aoki, M., Yamada, K., et al.: Case-control association study of human netrin G1 gene in Japanese schizophrenia. *J Med Dent Sci*, 51: 121-128, 2004.

4. Fujii, R., Okabe, S., Urushido, T., et al.: The RNA binding protein TLS is translocated to dendritic spines by mGluR5 activation and regulates spine morphology. *Curr Biol*, 15: 587-593, 2005.
 5. Aoki-Suzuki, M., Yamada, K., Meerabux, J., et al.: A family-based association study and gene expression analyses of netrin-G1 and -G2 genes in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 57: 382-393, 2005.
 6. Nishikawa, T.: Metabolism and Functional Roles of Endogenous D-Serine in Mammalian Brains. *Biol Pharm Bull*, 28:1561- 1565, 2005.
 7. Taniguchi, G., Yamamoto, N., Tsuchida, H., et al.: Cloning of a d-serine-regulated transcript dsr-2 from rat cerebral neocortex. *J Neurochem*, 95: 1541-1549, 2005.
 8. 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*, 8: 1993-1996, 2005.
 9. 新垣浩, 小林一広, 岩間久行, 他: 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*, 8: 2108-2111, 2005.
 10. 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.
 11. 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: 365-37, 2006.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. Takeuchi, T., Furuta, K., Hirasawa, T., et al.: Perospirone in the treatment of patients with delirium. *Psychiatry Clin Neurosci*, 61: 67-70, 2007.
- (2) 著書
1. 西川 徹: 5. 統合失調症. 第8章 Common Diseases ①精神疾患・心身医学. 奈良信雄編. *臨床研修実践マニュアル*. pp. 541-542, 南江堂, 東京, 2004.
 2. 大島一成, 西川 徹: 18. 精神科領域の救急. 第7章経験すべき症状・病態 ①緊急を要する疾患・病態. 奈良信雄編. *臨床研修実践マニュアル*. pp. 328-331, 南江堂, 東京, 2004.
 3. 伊藤 卓, 西川 徹: 3. 最初期遺伝子と核内情報伝達系. 加藤進昌・上島国利・小山司編. *新規抗精神病薬のすべて*. pp. 270-275, 先端医学社, 東京, 2004.
 4. 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*. pp. 73-90, 日本評論社, 東京, 2005.
 5. 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.
 6. 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.
7. 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.
 8. 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.
 9. 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.
 10. 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.
- (3) 総説
1. 西川 徹: Schizophrenia の分子病態 — 内在性 D-セリンおよび発達依存的発現制御を受ける遺伝子の意義 —. 第1回 Schizophrenia 研究会 臨床精神薬理, 7: 87-112, 2004.
 2. 西川 徹: mrt1 をめぐって. 統合失調症の神経生物学. mrt1; Possible implication in the pathophysiology of schizophrenia. Schizophrenia Frontier, 5: 18-2, 2004.
 3. 西川 徹: Special Review 脳内 D-セリンの代謝と生理作用. 細胞工学, 23: 1180-1185, 2004.
 4. 西川 徹: 統合失調症のグルタミン酸仮説. 生体の科学, 55: 544-545, 2004.
 5. 古田 光, 西川 徹: 統合失調症 標準治療と最新治療 — メリットとデメリット法 —. Clin Neurosci, 23: 106-107, 2005.
 6. 嶋津 奈, 西川 徹: モノアミン障害・アンフェタミンモデル 統合失調症の仮説とそのモデル検証. 分子精神医学, 5: 58-63, 2005.
 7. 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, 41: 863-868, 2005.
 8. 西川 徹: 統合失調症の分子薬理学的解析—ドーパミン受容体および NMDA 受容体作用薬を用いたアプローチ—. 特集 1 統合失調症: 分子から治療まで. 脳 21, 8: 9-15, 2005.
 9. 古田 光, 西川 徹: 統合失調症 標準治療と最新治療 — メリットとデメリット法 —. Clin Neurosci, 23: 106-107, 2005.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 熱田英範, 車地暁生: 新規抗精神病薬—急性期に対する使い方; 特集「統合失調症—

診断と治療の今日」 治療薬解説. Current Therapy, 24: 640-644, 2006.

(4) その他

1. 村岡新一郎, 梶井 靖, 山本直樹, 他: 統合失調症の発症に関与する遺伝子の発達薬理学的研究. 精神薬療研究年報, 36: 49-52, 2004.
2. 内匠 透, 藤井律子, 吉村 淳, 他: 抗精神病薬標的分子としての RNA 結合蛋白の機能解析. 精神薬療研究年報, 36: 90-94, 2004.
3. 山本直樹, 谷口 豪, 海野麻未, 他: 脳の D-セリンシステムを標的とした統合失調症の新規薬物療法開発に関する研究. 精神科薬療研究年報, 37: 62-68, 2005.
4. 柏 淳, 金子雄二郎, 伊藤 卓, 他: セロトニン作働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—. 精神薬療研究年報, 38: 11-16, 2006.

3.学会発表

(1)特別講演・シンポジウム

海外

1. Yamamoto N, Nishikawa T: Glutamate, D-serine and schizophrenia. International Congress of Biological Psychiatry, Sidney, 2.13, 2004.
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 60th Annual Scientific Convention, Atlanta, 5.26, 2005.
4. Nishikawa T: NMDA receptor, D-serine and Schizophrenia. 8th World Congress of Biological Psychiatry, Vienna, 7.1, 2005.

国内

1. 西川 徹: 統合失調症の分子メカニズムについて. 学術講演会. つくば, 2.27, 2004.
2. 西川 徹: 統合失調症の病態研究の現状

と展望. 「脳疾患の病態研究と治療法開発の方向性」. 先端脳・脳科学総合研究センター病因遺伝子研究グループ合同ワークショップ, 和光, 4.3, 2004.

3. 西川 徹: 統合失調症の分子病態と新しい治療法開発. 第 100 回日本精神神経学会総会. 札幌, 5.22, 2004.
4. 西川 徹, 山本直樹, 柏 淳, 他: 幻覚・妄想状態の発症・再発モデルとしての長期持続性行動感作現象の分子機構. 「シナプス可塑性の分子機構研究と精神神経疾患研究の接点を探る」. シナプス可塑性研究会, 岡崎, 5.28, 2004.
5. 西川 徹: グルタミン酸—D-セリンシステムと統合失調症. 神経科学会議. 宮崎, 6.12, 2004.
6. 西川 徹, 山本直樹, 海野麻未, 他: D-セリンと統合失調症. 第 47 回日本神経化学学会大会. 大阪, 9.23, 2004.
7. 西川 徹: 動物モデルによる統合失調症関連遺伝子への発達薬理学的アプローチ. 第49回日本人類遺伝学会大会, 第4回東アジア人類遺伝学会連合会大会. 東京, 10.13, 2004.
8. 西川 徹: 統合失調症の分子薬理学的解析: ドーパミン受容体および NMDA 受容体作用薬を用いたアプローチ. 「統合失調症: 分子から治療まで」. 第 17 回ブレインサイエンスシリーズ. 千里, 10.19, 2004.
9. 西川 徹: メトアンフェタミンに発達依存的応答を示す遺伝子 *mrt1* と統合失調症の逆耐性モデル. 第 27 回日本分子生物学会年会. 神戸, 12.8, 2004.
10. Nishikawa, T., Kurumaji, A., Ito, T., et al.: Molecular basis of developmental changes in stress responses. PTSD: Brain Mechanisms and Clinical implications. Tokyo, 2.17, 2005.
11. Nishikawa T: NMDA receptor, D-serine system and the pathophysiology of schizophrenia. Tokyo Medical and Dental University 21st 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.
12. 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.
 13. 西川 徹: 統合失調症の病因 - グルタミン酸系回路. Lilly Scientific Academy 3rd Draft, 東京, 4.8, 2005.
 14. 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
 15. 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
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 車地暁生, 伊藤 卓, 海野麻未, 他: 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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」サマールワークショップ「グリア研究の新しい展開を求めて」. 熱海, 7.13, 2006.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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
 30. 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.
 31. 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. Sakurai, S., Ishii, S., Umino, A., et al.: Effects

- of Psychotomimetic And Antipsychotic Agents On Neocortical And Striatal Concentration Of Various Free Amino Acids In The Rat. The International Journal Of Neuropsychopharmacology, XXIV, CINP Congress. Paris, 6.23, 2004
2. Yamamoto, N., Shimazu, D., Umino, A., et al.: Regulation Of Endogenous D-Serine In The Cerebral Neocortex. The International Journal Of Neuropsychopharmacology, XXIV, CINP Congress. Paris, 6.23, 2004
 3. Nishikawa, T., Kajii, Y., Muraoka, S., et al.: MRT1: Possible Involvement In The Molecular Basis Of Behavioral Sensitization, A Model For Stimulant-Induced Psychosis. The International Journal of Neuropsychopharmacology, XXIV, CINP Congress. Paris, 6.23, 2004
 4. Sakurai, S., Ishii, S., Umino, A., et al.: Effects of psychotropic agents on the net contents of various amino acids in the rat neocortex and striatum. Society for Neuroscience 34th Annual Meeting. San Diego, 10.24, 2004.
 5. Ito, T., Hiraoka, S., Kashiwa, A., et al.: Developmentally regulated induction of CCN1(CYR61) by NMDA antagonists in the rat neocortex. Society for Neuroscience 34th Annual Meeting. San Diego, 10.27, 2004.
 6. Takeuchi, T., Furuta, K., Hirasawa, T., et al.: Perospirone in the treatment of patients with delirium. 158th APA Annual Meeting, Atlanta, 5.26, 2005.
 7. Yukizane, T., Arakaki, H., Oshima, K., et al.: Further analysis of regional cerebral blood flow in schizophrenia. 8th World Congress of Biological Psychiatry, Vienna, 7.1, 2005.
 8. Shimazu, D., Yamamoto, N., Umino, A., et al.: Molecular cloning of a D-serine modulator gene dsr-1. 8th World Congress of Biological Psychiatry, Vienna, 6.29, 2005.
 9. Kuroda, Y., Motohashi, N., Ito, S., et al.: rTMS failed to change [¹¹C]raclopride binding in depressed patients. 8th World Congress of Biological Psychiatry, Vienna, 6.29, 2005.
 10. Taniguchi, G., Yamamoto, N., Tsuchida, H., et al.: Cloning of a novel and D-serine-inducible transcript dsr-2. 8th World Congress of Biological Psychiatry, Vienna, 7.2, 2005.
 11. 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. 行実知昭, 花村誠一, 中村元昭, 他: 統合失調症の陰性症状と脳血流の関連. 第100回日本精神神経学会総会, 札幌, 2004年5月.
 2. 竹内 崇, 古田 光, 平沢俊行, 他: せん妄に対する非定型抗精神病薬の使用経験. 第100回日本精神神経学会総会, 札幌, 2004年5月.
 3. 櫻井新一郎, 石井澄和, 海野麻未, 他: 統合失調症様異常発現薬および抗精神病薬のラット脳内遊離アミノ酸含有量に対する影響. 第34回日本神経精神薬理学会, 東京, 2004年7月.
 4. 青木美佳, 山田和男, 茂野佳美, 他: ネットリン G1 遺伝子およびネットリン G2 遺伝子の統合失調症発症に及ぼす影響. 第34回日本神経精神薬理学会, 東京, 2004年7月.
 5. 車地暁生, 伊藤 卓, 石井澄和, 他: 不安惹起物質 (FG7142) により生後発達依存性に発現するマウス脳内遺伝子に関する研究. 第34回日本神経精神薬理学会, 東京, 2004年7月.
 6. 谷口 豪, 山本直樹, 土田英人, 他: ラット大脳皮質において D-セリンによって発現が誘導される遺伝子 dsr-2 の研究. 第47回日本神経化学会大会, 大阪, 2004年9月.
 7. 嶋津 奈, 山本直樹, 海野麻未, 他: D-セリン制御分子 dsr-1 の発現クローニング.

- 第47回日本神経化学学会大会, 大阪, 2004年9月.
8. Kurumaji, A., Ito, T., Ishii, S., et al.: Effects of anxiogenic drugs on BTG2 mRNA in the mouse brain. 第47回日本神経化学学会大会, 大阪, 2004年9月.
 9. 山本直樹, 谷口豪, 海野麻未, 他: 脳のD-セリンシステムを標的とした統合失調症の新規薬物治療法開発に関する研究. 第37回精神神経系薬物治療研究報告会, 2004年12月.
 10. 竹内 崇, 古田 光, 平沢俊行, 他: 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.
 11. 黒田裕子, 本橋伸高, 新垣 浩, 他: 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.
 12. 竹内 崇, 上里彰仁, 新垣 浩, 他: 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.
 13. 黒田裕子, 本橋伸高, 伊藤滋朗, 他: うつ病に対する反復性経頭蓋磁気刺激療法の有用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.
 14. 嶋津 奈, 山本直樹, 海野麻未, 他: 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.
 15. 金子雄二郎, 柏 淳, 伊藤 卓, 他: 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.
 16. 谷口 豪, 山本直樹, 土田英人, 他: 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.
 17. 山本直樹, 嶋津 奈, 海野麻未, 他: 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.
 18. 兼松宗太郎, 石井澄和, 海野麻未, 他: 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.
 19. 山本直樹, 筒井啓太, 新垣 浩, 他: 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.
 20. 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18回日本総合病院精神医学会総会, 松江, 11.12, 2005.
 21. 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.
 22. 柏 淳, 金子 雄二郎, 伊藤 卓, 他: 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.

26. 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.
 27. 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 回日本神経化学会大会合同年会, 名古屋, 9.14, 2006.
 28. 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 回日本神経化学会大会合同年会, 名古屋, 9.14, 2006.
 29. 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 回日本神経化学会大会合同年会, 名古屋, 9.14, 2006.
 30. 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 回日本神経化学会大会合同年会, 名古屋, 9.16, 2006.
 31. 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 回日本神経化学会大会合同年会, 名古屋, 9.16, 2006.
 32. 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.
 33. 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.
- G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）**
1. 特許取得
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。

依存性薬物および未規制薬物による神経毒性と精神病の発現機序」3年間のまとめ

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

分担研究者：氏家 寛¹

研究協力者：森田幸孝¹、大谷恭平¹、岡久祐子¹、岸本真希子¹、小高辰也¹、森尾亜希子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、²Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA))

1. 多剤乱用の実態について

薬物依存多施設共同研究 JGIDA に属する 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。9 医療機関の受診者のうち 218 名の覚せい剤もしくはその他の薬物使用者から情報を得た。このうち、151 名は多剤乱用があり、シンナーの併用が最も多く、ついで大麻、LSD、コカインの順に多剤乱用がみられた。ただし、シンナー乱用は未成年時のシンナー乱用者が成人になり覚せい剤に移行したものがほとんどで、同時に両者を乱用しているのは希であった。マジックマッシュルーム乱用が 1 名、エクスタシー（MDMA）乱用者は 12 名であった。MDMA 乱用者の臨床特性は際だっており、全員が 5 種以上の重度多剤乱用者であった。言い換えると、種々のドラッグを乱用するなかに MDMA が含まれるという形での乱用であり、MDMA に対する強い精神依存は形成されていなかった。この状況は覚せい剤依存者とは対症的で、覚せい剤依存者では多剤乱用があってもその種類は 1-2 種程度に留まることが多く、覚せい剤の入手ができない時に代用として他剤を使用、もしくは、試しに他剤も使用してみたが、やはり覚せい剤でないと効果がないという形で、ほぼ、覚せい剤のみの乱用に戻っていた。実際に、既

に覚せい剤依存症に罹患している者で MDMA も乱用した経験がある患者が 2 名みられたが、MDMA の効果は物足りなかったとしている。また、MDMA による精神病性障害の発症は聴取した限りではみられなかった。従って、MDMA や未規制薬を乱用する群と覚せい剤を中心にする群では、その依存行動は大きく異なっており、MDMA や未規制薬乱用群は精神科病院を受診しようとする可能性が高いと推定される。これは、MDMA や未規制薬の神経毒性についての認識不足や自己への過信が存在すると考えられ、医療機関による初期介入の機会が得られにくいという危険性を示しており、ますますの啓蒙活動が必要であることを示唆している。実際に未規制薬乱用での医療機関の受診は救急受診の形が多く、かなり危険な状況になるまで医療機関を受診していない。また、覚せい剤依存から MDMA 依存への移行はなかったが、MDMA 依存から覚せい剤依存への移行の危険性、すなわち門戸開放薬としての MDMA の危険性は現在も続いており、MDMA の流行が続いていることから予測すると、今後数年のうちに MDMA からより重度の薬物依存に進行した患者が大量出現すると推定され、今後も継続した調査が必要である。

2. 覚せい剤精神病の遺伝子リスクファクターについて

薬物依存や薬物誘発性精神病性障害の発症には遺伝子要因が強く関わっており、双子研究で 40-80%の遺伝率と推定されており、特に重度になればなるほど遺伝率が高いことが知られている。また、臨床的にも、あるドラッグを乱用し

たときに「はまりやすさ」は個人で大きく異なっているし、依存症に罹患した後の経過や予後、治療成績なども個人差が大きいことが知られている。ところが具体的な遺伝子リスクファクターの特定はこれまでのところ数個の遺伝子に留まっており、その全体像は明らかにされていないのが現状である。本邦では覚せい剤精神病患者が最も多く、また、社会的にも最も重要であることから、この覚せい剤精神病の遺伝子リスクファクターの解明に取り組んだ。先行研究でドパミン関連遺伝子のいくつかが強い遺伝子リスクを生じることがわかっていたため、この3年間では、それ以外の神経系の分子について検討した。

検討した遺伝子は覚せい剤精神病と統合失調症との臨床的類似性から、日本人統合失調症の危険因子であることが発見された、Wntシグナル系の *frizzled-3* (FZD3) 遺伝子と小胞体ストレスに関係する XBP-1 遺伝子、覚せい剤の代謝に関わる CYP2D6 遺伝子、内因性的大麻であるエンドカンナビノイドの律速分解酵素の FAAH 遺伝子、興奮性アミノ酸の受容体の1つである NMDA 受容体の co-agonist となるグリシンの脳内濃度を規定する 1 型グリシントランスポーター (GlyT-1) 遺伝子を調べた。その結果、XBP-1、FAAH 遺伝子は危険因子ではなかったが、残り 3 つの遺伝子はそれぞれ覚せい剤精神病の遺伝子リスクに寄与していることが明らかとなった。

CYP2D6 は多くの向精神薬の代謝に関わっていることが知られているが、覚せい剤の代謝の最初のステップも担っている。CYP2D6 には多くの変異型が存在し、日本人では機能低下アレルである *10 の頻度が多い。この *10 を含む代謝が低下する Intermediate Metaboliser 遺伝子型が覚醒精神病の防禦因子であることを同定した。オッズ比は 0.62 であったので、約 3/5 にリスクを減じる。逆に、野生型を有する多くの一般の人は、本来、覚せい剤使用すると精神病罹患の危険性が高いと言える。FZD-3 遺伝子では遺伝子全体をカバーする 5 箇所が多型 (SNP) を調べ、SNP3-SNP5 間のハプロタイプ解析で、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 以下に減じることがわかった。また、このハプロタイプは日本人統合失調症での危険ハプロタイプとは異なり、その作用機序は異なると考えられた。GlyT-1 遺伝子では 3 カ所の SNP を調べた結果、SNP1 および SNP1-2 のハプロタイプで強い遺伝子相関が見られ、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, $p < 0.000001$)。オッズ比は約 2 倍であった。この結果は、興奮性アミノ酸系カスケードに属する分子の遺伝子多型が覚せい剤精神病のリスクファクターであることを初めて発見したものであり、その病態生理や治療法についても大きな知見と考えられた。近年、グリシントランスポーター阻害剤やアンタゴニストが開発されており、これらが覚せい剤精神病の治療薬としても有用である可能性を示すものである。

研究業績

1. 論文発表

- 1) Ujike H, Sato M.; Clinical features of sensitization to methamphetamine observed in patients with methamphetamine dependence and psychosis. *Ann N Y Acad Sci*;1025:279-87, 2004.
- 2) Kobayashi H, Ide S, Hasegawa J, Ujike H, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Shen HW, Ikeda K, Sora I.: Study of Association between α -Synuclein Gene Polymorphism and Methamphetamine Psychosis/ Dependence. *Ann N Y Acad Sci.*; 1025: 325-334, 2004.
- 3) Ide S, Kobayashi H, Tanaka K, Ujike H, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Ikeda K, Sora I.: Gene polymorphisms of the mu opioid receptor in methamphetamine abusers. *Ann N Y Acad Sci.* 1025:316-24, 2004.
- 4) Harano M, Uchimura N, Abe H, Ishibashi M,

- Iida N, Yanagimoto K, Tanaka T, Maeda H, Sora I, Iyo M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Ujike H.: A Polymorphism of DRD2 Gene and Brain Atrophy in Methamphetamine Psychosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1025:307-315, 2004.
- 5) Iwata N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iyo M, Sora I, Ujike H, Ozaki N.: No Association Is Found between the Candidate Genes of t-PA/Plasminogen System and Japanese Methamphetamine-Related Disorder: A Collaborative Study by the Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse. *Ann N Y Acad Sci.* 1025:34-38, 2004.
 - 6) Inada T, Iijima Y, Uchida N, Maeda T, Iwashita S, Ozaki N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iyo M, Sora I, Ujike H.: No Association Found between the Type 1 Sigma Receptor Gene Polymorphisms and Methamphetamine Abuse in the Japanese Population: A Collaborative Study by the Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse. *Ann N Y Acad Sci.* 1025:27-33, 2004.
 - 7) Koizumi H, Hashimoto K, Kumakiri C, Shimizu E, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Takei N, Iyo M.: Association between the glutathione S-transferase M1 gene deletion and female methamphetamine abusers. *Am J Med Genet.* 126B(1):43-45, 2004.
 - 8) 氏家 寛、野村 晃、勝 強志、JGIDA: 覚せい剤精神病関連遺伝子. *分子精神医学* 4、29-35、2004
 - 9) 氏家 寛: 薬物依存をどう捉えるか. *日本醫事新報*、4183 ; 21-26、2004
 - 10) 氏家 寛、坂井 歩: 薬物依存とドーパミン神経回路. *Clinical Neuroscience* 22,656-658, 2004.
 - 11) 氏家 寛. 依存性薬物による精神障害. 脳の病気のすべてがわかる本. 学習研究社, 286-307, 2004
 - 12) 氏家 寛、JGIDA. 薬物依存・精神病の遺伝子リスクファクター、JGIDA 多施設共同研究から. *日本神経精神薬理* 24 ; 299-302、2004
 - 13) 氏家 寛、稲田俊也、原野睦生、小宮山徳太郎、山田光彦、関根吉統、曾良一郎、岩田仲生、伊豫雅臣、尾崎紀夫. 薬物依存と遺伝子関連研究. *精神神経学雑誌*、106 ; 1598-1603、2004
 - 14) 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
 - 15) 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):182-187, 2005
 - 16) 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
 - 17) 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
 - 18) 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
- 19) 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
 - 20) 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
 - 21) 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
 - 22) 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、2005
 - 23) 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.
 - 24) 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
 - 25) 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
 - 26) 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.
 - 27) 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.
 - 28) 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.
 - 29) 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.
 - 30) 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.
- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) 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
- 34) 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
- 35) 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
- 36) 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) 氏家 寛、JGIDA. シンポジウム「遺伝子研究によってどこまで精神疾患の病態は解明されたか」薬物依存と関連研究. 第 100 回日本精神神経学会総会、札幌、5 月 20-22 日、2004
- 2) 氏家 寛 . 第 7 回ニコチン・薬物依存研究フォーラム学術年会. 特別講演「薬物依存と遺伝子研究 -JGIDA-」、東京、5 月 29 日、2004
- 3) 鈴木敦子、中村和彦、関根吉統、長田奈穂子、竹林淳和、三辺義雄、武井教使、鈴木勝昭、岩田泰秀、河合正好、伊豫雅臣、尾崎紀夫、稲田俊也、原野睦生、小宮山徳太郎、山田光彦、曾良一郎、氏家 寛、森則夫 . 覚醒剤精神病における SOD の関連研究. 第 31 回日本脳科学会、6.11-12、宮崎、2004
- 4) Ujike H, JGIDA. Symposium, Psychostimulant-induced Psychosis. Genetic Factors for Methamphetamine Dependence and Psychosis. World Federation of Societies of Biological Psychiatry 2004, Asia-Pacific Congress, Seoul, 7.9-11, 2004
- 5) Nomura A, Ujike H, Sora I, Tanaka Y, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S. A Functional Polymorphism of the Prodynorphin Gene Promoter Is Associated With Methamphetamine Dependence The 35th meeting of International Narcotics Research Conference, Kyoto, 7.18-23, 2004
- 6) Kobayashi H, Ide S, Hasegawa J, Naka M, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Iwata N, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Ujike H, Ikeda K, Itokawa M, Sora I. No association with kappa-opioid gene polymorphisms and

- methamphetamine abuser/psychosis in Japan. The 35th meeting of International Narcotics Research Conference, Kyoto, 7.18-23, 2004
- 7) Ide S, Kobayashi H, Hasegawa J, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Iwata N, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Ujike H, Iwahashi K, Itokawa M, Arinami T, Ishiguro H, Ikeda K, Sora I. Polymorphisms in the mu-opioid receptor gene associated with methamphetamine psychosis and alcoholism. The 35th meeting of International Narcotics Research Conference, Kyoto, 7.18-23, 2004
 - 8) Harano M, Uchimura N, Ueno M, Abe H, Ishibashi M, Iida N, Tanaka T, Maeda M, Sora I, Iyo M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Ujike H. Association Between TaqI A Polymorphism of DRD2 Gene and Cerebral Form in Methamphetamine Psychosis. XIIth World Congress of Psychiatry Genetics, Dublin, Ireland, 10.9-13, 2004
 - 9) Nomura A, Ujike H, Tanaka Y, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Sekine Y, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S. The prodynorphin gene promoter is associated with methamphetamine dependence in Japanese population, Dublin, Ireland, 10.9-13, 2004
 - 10) T. Hashimoto, K. Hashimoto, D. Matsuzawa, E. Shimizu, Y. Sekine, T. Inada, N. Ozaki, N. Iwata, M. Harano, T. Komiyama, M. Yamada, I. Sora, H. Ujike, M. Iyo. A functional glutathione S-transferase P1 gene polymorphism is associated with methamphetamine abuse in male subjects. 34th annual meeting of Society for Neuroscience, San Diego, 10.23-27, 2004
 - 11) D. Matsuzawa; K. Hashimoto; E. Shimizu; K. Maeda 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. Association between PICK1 gene polymorphisms and methamphetamine abusers in Japanese subjects. 34th annual meeting of Society for Neuroscience, San Diego, 10.23-27, 2004
 - 12) S. Ohgake; K. Hashimoto; E. Shimizu; Y. Sekine; T. Inada; N. Ozaki; N. Iwata; M. Harano; T. Komiyama; M. Yamada; I. Sora; H. Ujike; M. Iyo. Association study between polymorphisms of NQO genes and methamphetamine abuse. 34th annual meeting of Society for Neuroscience, San Diego, 10.23-27, 2004
 - 13) 野村 晃、氏家 寛、中田謙二、勝強志、大谷恭平、森田幸孝、田中有史、黒田重利、稲田俊也、原野陸正、小宮山徳太郎、山田光彦、関根吉統、曾良一郎、岩田仲生、伊豫雅臣、尾崎紀夫、Prodynorphin 遺伝子のプロモーター領域の機能的多型と覚せい剤依存症との関連研究. 第26回日本生物学的精神医学会、7.21-23、東京、2004
 - 14) 橋本謙二、伊藤加奈子、清水栄司、関根吉統、稲田俊也、尾崎紀夫、岩田仲生、原野陸生、小宮山 徳太郎、山田 光彦、曾良一郎、中田謙二、氏家 寛、伊豫雅臣. BDNF 遺伝子と覚醒剤乱用者の関連研究. 第26回日本生物学的精神医学会、7.21-23、東京、2004
 - 15) 大掛真太郎、橋本謙二、清水栄司、関根吉統、稲田俊也、尾崎紀夫、岩田仲生、原野陸生、小宮山 徳太郎、山田 光彦、曾良一郎、中田 謙二、氏家 寛、伊豫 雅臣. NQO 遺伝子多型と覚醒剤乱用との関連研究. 第26回日本生物学的精神医学会、7.21-23、東京、2004
 - 16) 小林秀昭、井手聡一郎、長谷川準子、氏家寛、尾崎紀夫、関根吉統、稲田俊也、原野陸生、小宮山徳太郎、山田光彦、伊豫雅臣、岩田仲生、岩橋和彦、糸川昌成、池田和隆、曾良一郎. メタンフェタミン依存とオピオイド関連受容体遺伝子多型に関する関連研究. 第26回日本生物学的精神医学会、7.21-23、東京、2004.
 - 17) 鈴木敦子、中村和彦、関根吉統、長田奈穂子、竹林淳和、三辺義雄、武井教使、鈴木

- 勝昭、岩田泰秀、河合正好、伊豫雅臣、尾崎紀夫、稲田俊也、岩田仲生、原野睦生、小宮山徳太郎、山田光彦、曾良一郎、氏家寛、森則夫. 覚醒剤精神病におけるSODの相関研究. 第26回日本生物学的精神医学会、7.21-23、東京、2004
- 18) 小泉裕紀、橋本謙二、熊切力、清水栄司、関根吉統、尾崎紀夫、稲田俊也、原野睦生、小宮山徳太郎、山田光彦、曾良一郎、氏家寛、武井教使、伊豫雅臣. グルタチオンSトランスフェラーゼM1 (GST M1) 遺伝子欠損と覚醒剤乱用者の関連研究. 第26回日本生物学的精神医学会、7.21-23、東京、2004
- 19) 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. μ オピオイド受容体遺伝子多型解析と覚せい剤精神病ならびにアルコール依存症との相関解析. 第25回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム、7.23、京都、2004
- 20) 氏家寛、JGIDA. シンポジウム；覚せい剤関連精神障害の分子生物学的研究の進歩. 遺伝子リスクファクターの解析. 第16回日本アルコール精神医学会、9.17-18、久留米、2004
- 21) 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
- 22) 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, Vienna 2005.
- 23) 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
- 24) A. Morio, H. Ujike, A. Nomura, Y. Tanaka, Y. Morita, K. Otani, 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
- 25) Y. Morita, H. Ujike, Y. Tanaka, N. Uchida, A. Nomura, 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
- 26) A. Nomuraa, H. Ujike, Y. Tanaka, M. Kishimoto, 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 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
- 27) 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
- 28) K Otani, H Ujike, A Sakai, Y Tanaka, N Uchida, A Nomura, M Kishimoto, A Morio, Y Morita, T Inada, M Harano, T 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
- 29) M Kishimotoa, 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
- 30) Y. IIJIMA, 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)
- 31) 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 - opioid receptor gene polymorphisms in methamphetamine psychosis/dependence. 35th annual meeting of Society for Neuroscience, Wasington DC, 10.12-16, 2005
- 32) 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
- 33) M.Takahashi; T.Drgon; D.Walther; H.Kobayashi; H.Ujike; T.Komiyama; M.Harano; Y.Sekine; T.Inada; N.Ozaki;