

ット脳 methamphetamine 応用性 mrt3 および as-mrt3 遺伝子の構造と発現. Neuro2007 第30回日本神経科学大会,第50回日本神経化学会大会,第17回日本神経回路学会大会, 横浜, 2007年9月11日.

3. 小柄 渚, 海野麻未, 嶋津 奈, 窪田哲郎, 仙波禮治, 川添僚也, 福井 清, 山本直樹, 西川 徹. ラット大脳新皮質由来培養アストロサイト及び神経細胞における D-セリン局在の解明. Neuro2007 第30回 日本神経科学大会,第50回 日本神経化学会大会,第17回 日本神経回路学会大会, 横浜, 2007年9月11日.

4. 車地暁生, 石井澄和, 伊藤 卓, 西川 徹. 海馬におけるストレス反応の分子構造に関する研究. Neuro2007 第30回 日本神経科学大会,第50回 日本神経化学会大会,第17回 日本神経回路学会大会, 横浜, 2007年9月11日.

5. 西川 徹, 海野 麻未, 藤平 隆久,兼松 宗太郎,小方 茂弘,白久 博史,小柄 渚,山本 直樹,統合失調症治療薬の前頭葉細胞外液中 D-セリン濃度に対する影響. 第3回D-アミノ酸研究会学術講演会, 徳島, 2007年9月15日.

6. 竹内 崇, 宮本康史,治徳大介,川上礼子,甫母瑞枝,行実知昭,正木秀和,熱田英範,島津 奈,大島一成,柏 淳,山本直樹,車地暁生,西川 徹. 東京医科歯科大学医学部附属病院 ER センター救急科に入院となった自殺関連行動のみられた患者の実態. 第15回日本精神科救急学会総会, 大宮, 2007年9月26日.

7. 車地暁生, 大島一成, 古田 光, 行実知昭, 正木秀和, 平沢俊行, 熱田英範, 新垣 浩, 寺田倫, 西川 徹. 大うつ病性障害患者の入院治療における気分安定薬の併用に関する研究. 第17回日本臨床精神神経薬理学会, 大阪, 2007年10月5日.

8. 竹内 崇, 行実知昭, 正木秀和, 熱田英範, 佐々木健至, 石川洋世, 川上礼子, 奥住祥子, 大島一

成, 柏 淳, 山本直樹, 車地暁生, 西川 徹. 東京医科歯科大学医学部附属病院に入院となった自殺関連行動のみられた患者の実態. 第20回日本総合病院精神医学会総会 -がん診療と精神科医療の連携-, 札幌, 2007年11月30日.

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

日本油化学会第6回オレオサイエンス賞受賞 (平成19年9月): 難治性精神病状態に対する治療薬を開発する研究において、そのモデルである PCP 投与ラットの異常行動を抑制する D-セリンおよび D-アラニンの親油性化合物を考案・合成した成果に対し、西川が、日本油脂日比野博士と共同受賞した。

薬物依存における薬物再使用危険度評価尺度の開発と候補治療薬の探索

研究分担者：池田和隆¹

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

(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、薬物依存における薬物再使用リスクを客観的な指標によって評価す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、研究分担者らが標準化した尺度であるASI(Addiction Severity Index)日本語版(ASI-J)とSRRS(Stimulant Relapse Risk Scale)について、法務機関への応用を図った。特にASIに関しては刑務所において52例に実施し、その有用性を明らかにした。ASI-JとSRRSは、医療機関、法務機関、研究機関を結ぶ連携ツールとして役立つと考えられる。一方、基礎研究では、今年度社会的に大きな問題となったメチルフェニデート(商品名:リタリン)に関して、その作用機序を行動薬理的に解析した。メチルフェニデートの重要な標的と考えられているドーパミントランスポーターを持たないマウスは、注意欠陥多動性障害と類似した障害を示し、この障害はメチルフェニデートによって改善した。また、ドーパミントランスポーター欠損マウスを用いたマイクロダイアリシス実験によって、細胞外ドーパミン濃度はメチルフェニデートによって線条体では上昇しないが、前頭前野では野生型と同様に上昇することが明らかになった。メチルフェニデートはドーパミントランスポーター以外の標的に作用して、前頭前野の細胞外ドーパミン濃度を上昇させ、行動に大きな影響を与えると考えられる。これらの知見は、リタリン乱用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メチルフェニデートや違法ドラッグの使用も増加している。

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、薬物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)の日本語版を刑務所で実施し、データを解析した。また、基礎研究および治療薬探索では、本年度社会的に問題が注目されたメチルフェニデートについてその作用機序の

解明を行った。以下に各研究項目の目的を記述する。

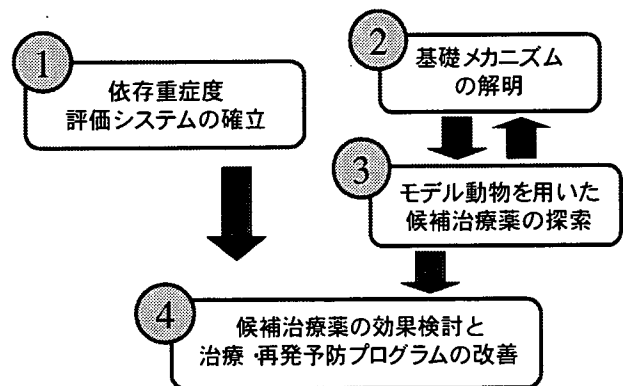


Fig. 1: 薬物依存治療改善に向けた研究の流れ

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斉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。その後、分担研究者らは、再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。既に医療現場におけるASIの有用性は示したが、刑務所などの法務機関における有用性は十分に示されていない。このような状況を踏まえ、今年度は、ASIを刑務所内の50名以上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. メチルフェニデートの作用機序の解明

メチルフェニデートは、睡眠障害や難治性うつ病の治療薬として、また保険適応がなされていなかったが、注意欠陥多動性障害（ADHD）の治療薬として広く用いられてきた。しかし、覚せい剤と類似の構造と作用を持つため、依存性があり、ビタミンRなどと称されて乱用されてきた。2007年に、毎日新聞社による報道を契機として、メチルフェニデートの乱用が社会問題として広く知られるようになり、様々な対策がとられた。まず、難治性うつ病が保険適応から除外され、メチルフェニデートの処方登録された医師のみが行うこととなった。一方、コンサータという商品名のメチルフェニデート徐放剤がADHDの治療薬として保険適応となった。このようにメチルフェニデートの取り扱いに関する制度は短期間に大きく変わったが、メチルフェニデートの作用機序には不明な部分が多い。そこで今年度は、メチルフェニデートの治療効果と報酬効果の作用機序を明らかにす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63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53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。対象者の内1名は病的で辻褃の合わない返答を行ったので、そのデータは統計学的解析から除外した。

2. メチルフェニデートの作用機序の解明

(1) 実験動物

ドーパミントランスポーター欠損マウスは、曾良一郎東北大学医学部教授より提供を受けた。ヘテロ接合体同士の交配により、野生型、ヘテロ接合体、ホモ欠損型マウスを準備した。

(2) 移所運動量測定

室町機械社製のスーパーメックスを用いた。測定ケージ内で30分間または60分間移所運動量を測定した後、メチルフェニデートを投与し、その後3時間移所運動量を測定した。

(3) テールサスペンション試験

ニューロサイエンス社製の測定装置を用いた。測定装置でマウスを尾から吊るし、30分間運動量を測定した。メチルフェニデート投与後、引き続き数時間尾から吊るしたままマウスの運動量を測定した。

(4) 脳内自己刺激試験

十分に麻酔を施したマウスを脳定位固定装置に固定し、刺激電極を内側前脳束（外側視床下部）に刺入して歯科用セメントで固定した。手術後の回復期間は1週間以上とした。能動的行動を指標とするヘッドディッピング式と受動的行動を指標とする場所滞在式の2種の脳内自己刺激試験装置を用いた。実験が終了したマウスは灌流固定し

脳を採取し、切片を作製して電極刺入位置を確認した。

(5) マイクロダイアリス法

マウスの線条体あるいは前頭皮質に半透膜プローブを植え込み、翌日エイコム社製の測定装置(HPLC-ECD)を用いて、遊離ドーパミン量を測定した。

(6) 能動回避試験

室町機械社製の刺激グリッド付シャトルボックス装置を用いた。ランプ点灯と音によるフットショックの予告を5秒間行い、この間に反対側の部屋に移動した場合はフットショックを回避できるようにした。20分間で40回の試行を1セッションとして1日に2セッション行なった。それぞれのセッションの間には少なくとも3時間のインターバルを設け、5日間連続で合計10セッションを行なった。

C. 研究結果

1. ASIの刑務所での実施

ASIの各問題領域におけるコンポジットスコアと面接者による重症度を、受刑者でのデータと以前に実施した医療機関の患者でのデータとの間で比較した (Fig. 2)。

	刑務所群	病院群
◆ 学歴	9.8年	11.7年
◆ 薬物摂取経路:		
静脈注射	81%	40%
喫煙	6%	30%
◆ 他薬物の使用歴		
マリファナ	12%	42%
MDMAなど	0%	12%
有機溶剤	62%	34%
◆ 暴力抑制困難	38%	52%
◆ 自殺問題		
希死念慮	42%	50%
自殺企図	25%	30%
◆ 外来プログラム参加経験	8%	64%

Fig. 2: ASI-J データの刑務所群と病院群との比較

2. メチルフェニデートの作用機序の解明

(1) 移所運動量測定

ドーパミントランスポーター欠損マウスは、測定した生後2週目から20週目まで、顕著な多動性を示した。また、メチルフェニデートによって多動が抑制された (Fig. 3)。

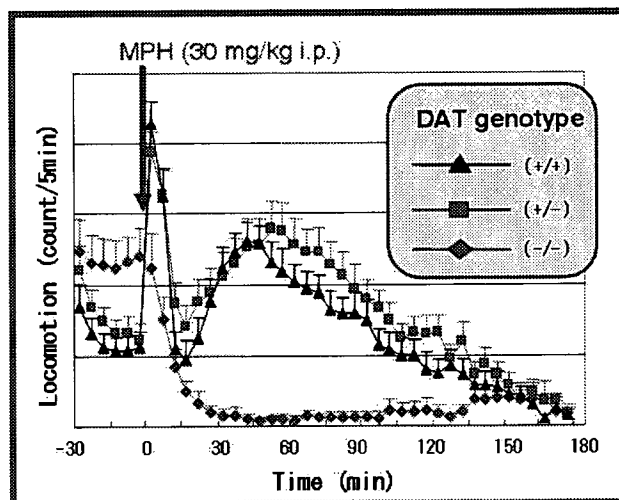


Fig. 3: メチルフェニデートによる逆説的鎮静効果

(2) テールサスペンション試験

ドーパミントランスポーター欠損マウスでも野生型マウスと同様にメチルフェニデートによって運動量が増加した。

(3) 脳内自己刺激試験

電気刺激を得るために必要な穴のぞき行動の回数を徐々に増やし、反応の消去過程を観察したところ、ドーパミントランスポーター欠損マウスでは顕著な反応消去抵抗性が認められた。

(4) マイクロダイアリス解析

野生型マウスでは線条体、前頭皮質の何れにおいてもメチルフェニデートによって遊離ドーパミン量が上昇したが、ドーパミントランスポーター欠損マウスの線条体では上昇が見られず、前頭皮質では上昇が認められた。

(5) 能動回避試験

野生型マウスとヘテロ接合体では、10セッションの間に回避成功率が約80%まで徐々に上昇したが、ドーパミントランスポーター欠損マウスでは全く上昇しなかった。また、ヘテロ接合体は、野生型マウスと比べて、若干ではあるが有意に回避成功率が減少していた。そこで、雌雄に分けて解析した結果、ヘテロ接合体と野生型マウスの回避成功率の間に、雄においては差が無いが、雌において顕著な差が認められた。次に、メチルフェニデート投与後に能動回避試験を行ったところ、ドーパミントランスポーター欠損マウスにおいても回避成功率が30%以上に上昇した。

D. 考察

1. ASIの刑務所での実施

面接調査を通じて、刑務所においてもASIの実施が可能であり、薬物依存に関わる受刑者個々人の問題点を多面的に把握できた。すなわちASIは、刑務所などの法務機関においても、十分な有用性を持つことが確認された。医療機関でも法務機関でも共通してASIが実施されれば、機関間が連携して継続的な治療や対処をする際に有用性を発揮すると考えられる。

また、今回初めて日本の刑務所で本格的にASIが実施され、医療機関で実施されたASIの結果との比較が可能になった。受刑者には、教育プログラムを実施し、医療機関などのサポート機関との繋がりをつけることが必要であると考えられる。特に、自殺などの精神医学的な問題を抱えている受刑者が多いので、配慮が必要である。一方病院群では、受刑者よりも暴力の抑制ができていない点で注意が必要である。また、病院群では、摂取方法として静脈注射が少なく、多剤乱用が多いが、静脈注射をしなければ大きな問題にならない、あるいは覚せい剤以外の薬物であれば大きな問題にならないなどの誤った知識を持っている可能性が考えられる。

2. メチルフェニデートの作用機序の解明

ドーパミントランスポーター欠損マウスでは、メチルフェニデートによって移所運動量は減少するが、意欲レベルを反映すると考えられるテールサスペンションテストでの運動量は増加した。これはADHD患者においてメチルフェニデートが多動を抑制し、意欲を亢進させることと極めて類似していると考えられる。ドーパミントランスポーター欠損マウスは、メチルフェニデートが奏効するADHDのモデル動物として今後の治療薬の開発において極めて有用であると考えられる。

また、ドーパミントランスポーター欠損マウスの顕著な反応消去抵抗性は、報酬への固執と考えられ、このマウスでは欲求レベルが高まっていると考えられる。メチルフェニデートやメタンフェタミンの主要な標的の一つであるドーパミントランスポーターを、発生過程を通じて欠損すると、報酬系に顕著な異常を示すことが明らかとなった。

マイクロダイアリシス解析の結果、ドーパミントランスポーターが存在しなくても前頭皮質ではメチルフェニデートによって遊離ドーパミン量が上昇することが明らかになった。メチルフェニデートはノルエピネフリントランスポーターを抑制することでドーパミン量を増加させたと考えられる。このことから、ノルエピネフリントランスポーターがメチルフェニデートのADHD治療における重要な標的であると考えられる。

また、能動回避試験では、ドーパミントランスポーター欠損マウスは学習障害を示し、この障害はメチルフェニデートによって回復した。ドーパミントランスポーター欠損マウスは、ADHD患者の注意欠陥や学習障害の動物モデルとしても有用であると考えられる。また、雌のヘテロ接合体で回避学習が低下していたことは、ADHD女児においては注意欠陥タイプが多いことと関連している可能性があり、興味深い。

E. 結論

世界で最も広く用いられている薬物依存重症度尺度 ASI を、日本の刑務所の服役者に対して初めて本格的に実施した。日本の受刑者においても、ASI は有用であることが示された。特に、受刑者は、病院患者群と比べて医療機関などのサポート機関との係わりが希薄であるが、希死念慮や自殺企図などの精神医学的な問題が大きいことが明らかとなり、法務機関における薬物依存者の処遇方法の改善が必要であると考えられる。

また、2007年に乱用が大きな問題となったメチルフェニデートの標的分子として、ドーパミントランスポーター以外の分子の重要性が明らかとなった。メチルフェニデートの治療効果と報酬効果の作用機序の解明は、治療効果を高め、乱用問題を低下させる上で、極めて重要であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) 原著

1. Kasai S, Yamamoto H, Kamegaya E, Uhl GR, Sora I, Watanabe M, Ikeda K.: Quantitative detection for mu opioid receptor: Western blot analyses using mu opioid receptor-knockout mice. **Ann N Y Acad Sci** in press.
2. Kobayashi T, Nishizawa D, Ikeda K.: Inhibition of GIRK channels by phencyclidine. **Ann N Y Acad Sci** in press.
3. Takamatsu Y, Yamamoto H, Hagino Y, Markou A, Ikeda K.: The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine, but not fluvoxamine, decreases methamphetamine conditioned place preference in mice. **Ann N Y Acad Sci** in press.
4. Nishizawa D, Gajya N, Ikeda K.: Identification of selective agonists and antagonists to G protein-activated inwardly rectifying potassium channels: candidate medicines for drug dependence and pain. **Ann N Y Acad Sci** in press.
5. Waga C, Ikeda K, Iwahashi K.: The relationship between alcoholism and DBI gene polymorphism in Japanese -genotyping of the +529A/T in DBI gene polymorphism based on PCR-. **Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi** 42(6):629-634, 2007.
6. Fukushima S, Shen H, Ikeda K, Hata H, Ohara A, Ohmi K, Kobayashi H, Numachi Y, Hall F, Uhl GR, Sora I.: Methamphetamine-induced locomotor activity and sensitization in dopamine transporter and vesicular monoamine transporter 2 double mutant mice. **Psychopharmacology** 193(1):55-62, 2007.
7. Yamamoto H, Kamegaya E, Hagino Y, Imai K, Fujikawa A, Tamura K, Enokiya T, Yamamoto T, Takeshima T, Koga H, Uhl GR, Ikeda K, Sora I.: Genetic deletion of vesicular monoamine transporter-2 (VMAT2) reduces dopamine transporter activity in mesencephalic neurons in primary culture. **Neurochem Int** 51:237-244, 2007.
8. 岩橋和彦, 加賀央子, 青木淳, 吉原英児, 村山洋, 渡辺全朗, 池田和隆, 石郷岡純: オランザピンの副作用による体重増加・血糖上昇と俊約遺伝子やセロトニン系遺伝子との関連—統合失調症 16 例による予備的検討—. **脳と精神の医学** 18(2):143-148, 2007.
9. Imai K, Ogai Y, Nishizawa D, Kasai S, Ikeda K, Koga H.: A novel SNP detection technique utilizing a multiple primer extension (MPEX) on a phospholipid polymer-coated surface. **Mol Biosyst** 3:547-553, 2007.
10. Kobayashi T, Nishizawa D, Iwamura T, Ikeda K.: Inhibition by cocaine of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels expressed in

Xenopus oocytes. **Toxicol In Vitro** 21:656-664, 2007.

11. Ogai Y, Haraguchi A, Kondo A, Ishibashi Y, Umeno M, Kikumoto H, Hori T, Komiyama T, Kato R, Aso K, Asukai N, Senoo E, Ikeda K.: Development and validation of the stimulant relapse risk scale for drug abusers in Japan. **Drug Alcohol Depend** 88:174-181, 2007.

(2) 著書

1. 大谷保和, 池田和隆: 麻薬. In: ストレスの科学と健康 (二木鋭雄編), pp237-241. 共立出版, 東京, 2008.
2. 池田和隆: 薬物依存における再使用抑制薬の探索. In: 精神医学の方位: 松下正明先生古稀記念論文集 (坂口正道, 岡崎祐士, 池田和彦, 天野直二, 五味淵隆志, 斎藤正彦編), pp135-141. 中山書店, 東京, 2007.
3. Yamamoto H, Kamegaya E, Takamatsu Y, Imai K, Yamamoto T, Hagino Y, Koga H, Ikeda K.: Prolonged changes in expression of genes underlying methamphetamine abuse. In: New research on methamphetamine abuse. (Toolaney GH, ed), pp149-182. Nova Science Publishers, Inc. New York, 2007.

(3) 総説

1. 井手聡一郎, 笠井慎也, 池田和隆: 医療用麻薬の鎮痛効果の個人差. **神経精神薬理学雑誌** 印刷中.
2. Kasai S, Hayashida M, Sora I, Ikeda K.: Candidate gene polymorphisms predicting individual sensitivity to opioids. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol** in press.
3. 曾良一郎, 福島攝, 山本秀子, 池田和隆: ADHD 動物モデルとしてのドーパミントランスポーター(DAT)欠損マウス. **脳と精神の医**

学 18(4):279-283, 2007.

4. 曾良一郎, 猪狩もえ, 山本秀子, 池田和隆: 依存性薬物の分子標的としてのモノアミントランスポーター. **日本薬理学雑誌** 130:450-454, 2007.
5. 林田眞和, 福田謙一, 池田和隆: ゲノムペインクリニック時代へ向けて—その2—. **ペインクリニック** 28:1451-1452, 2007.
6. 笠井慎也, 池田和隆: オピオイド受容体〜ミューオピオイド受容体の機能を中心に〜. **日本薬理学雑誌** 130:235-237, 2007.
7. Nagashima M, Katoh R, Sato Y, Tagami M, Kasai S, Ikeda K.: Is there genetic polymorphism evidence for individual human sensitivity to opiates? **Curr Pain Headache Rep** 11:115-123, 2007.

2. 学会発表

(1) 特別講演、シンポジウム

1. 池田和隆, 妹尾栄一: シンポジウム1(S1)「アルコール・薬物依存をめぐる社会問題と各機関の連携」 [座長] 第42回日本アルコール・薬物医学会・第19回日本アルコール精神医学会・第10回ニコチン・薬物依存研究フォーラム・平成19年度合同学術総会, ピアザ淡海, 大津 [2007/09/28].
2. 池田和隆: セッションIII 一般演題 [座長] 第28回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム, 札幌医科大学, 札幌 [2007/09/01].
3. 池田和隆: 鎮痛薬感受性個人差の遺伝子メカニズム [講演] セミナー「平成19年度東京麻酔専門医会 リフレッシュャーコース」, アステラス製薬本社ビル, 東京 [2007/07/22].
4. 池田和隆: けいれん・薬物依存・他 [座長] 第29回日本生物学的精神医学会・第37回日本神経精神薬理学会 合同年会, 札幌コンベンションセンター, 札幌 [2007/07/11].

5. 池田和隆: 行動生理学の最新の研究成果 [講演] 特別講義: 報酬系の行動生理学, 玉川大学, 町田 [2007/07/02].
 6. 池田和隆: 薬物依存の神経メカニズムと治療薬の探索 [講演] 第13回ファーマサイエンスフォーラム「こころの神経科学」, 北海道大学, 札幌 [2007/06/04].
 7. 池田和隆: 快・不快情動の分子メカニズムの研究手法、疼痛治療と薬物依存治療の改善に向けた研究 [講演] 感性認知科学入門2, 筑波大学大学院, つくば [2007/05/23].
 8. 池田和隆: Prediction of individual sensitivity to opiates by gene analyses. [講演] 第5回国際受容体・シグナリング・薬物作用シンポジウム, グランシップ, 静岡 [2007/05/10].
 9. 池田和隆: 薬物依存、快情動発現の分子メカニズム [講演] 協和発酵工業株式会社 医薬研究センターセミナー, 協和発酵工業株式会社 医薬研究センター, 静岡県長泉町 [2007/05/09].
- (2) 国際学会
1. Yamamoto H, Kamegaya E, Hagino Y, Tatsumi K, Takamatsu Y, Yasumoto S, Yamamoto T, Mishina M, Koga H, Ikeda K.: Abnormal gene expression pattern induced by PCP in NMDA receptor epsilon4 subunit knockout mice. The Society for Neuroscience 2007, San Diego [2007/11/07].
 2. Takamatsu Y, Yamamoto H, Hagino Y, Markou A, Ikeda K.: The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine, but not fluvoxamine, decreases methamphetamine conditioned place preference in mice. The Society for Neuroscience 2007, San Diego [2007/11/03].
 3. Nishizawa D, Hayashida M, Ogai Y, Kasai S, Hasegawa J, Tagami M, Nagashima M, Ikeda K.: Association of GIRK channel gene polymorphism GIRK2 A1032G with postoperative analgesia. The American Society of Human Genetics 57th Annual Meeting, San Diego [2007/10/25].
 4. Kasai S, Yamamoto H, Kamegaya E, Uhl GR, Sora I, Watanabe M, Ikeda K.: Mu-opioid peptide receptors (MOPs) are detected as broad bands around 65 kDa in western blotting: analyses using MOP knockout mice. First Annual International Drug Abuse Research Society and International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Merida, Mexico [2007/08/15].
 5. Kobayashi T, Nishizawa D, Ikeda K.: Inhibition of GIRK channels by phencyclidine. First Annual International Drug Abuse Research Society and International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Merida, Mexico [2007/08/15].
 6. Takamatsu Y, Yamamoto H, Hagino Y, Markou A, Ikeda K.: The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine, but not fluvoxamine, decreases methamphetamine conditioned place preference in mice. First Annual International Drug Abuse Research Society and International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Merida, Mexico [2007/08/15].
 7. Nishizawa D, Gajya N, Ikeda K.: Identification of selective agonists and antagonists to G protein-activated inwardly rectifying potassium channels: candidate medicines for drug dependence and pain. First Annual International Drug Abuse Research Society and International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Merida, Mexico [2007/08/15].
 8. Ogai Y, Yamashita M, Endo K, Haraguchi A, Ishibashi Y, Kurokawa T, Muratake T, Suga R, Hori T, Umeno M, Asukai N, Senoo E, Ikeda K.: Application of the relapse risk scale to alcoholics in Japan: comparison with stimulant abusers. CPDD 2007 Annual Meeting, Quebec, Canada

[2007/06/19].

(3) 一般学会

1. 池田和隆, 大谷保和, 高松幸雄, 原口彩子, 萩野洋子, 山本秀子, 笠井慎也, 渡部崇, 妹尾栄一, 曾良一郎: 薬物依存における薬物再使用危険度評価尺度の開発と候補治療薬の探索. 厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究推進事業)「乱用薬物による神経毒性・依存症に対する診断・予防及び治療法に関する研究」平成 19 年度研究成果報告会, 名古屋 [2008/01/31].
2. 池田和隆, 笠井慎也, 西澤大輔, 長谷川準子, 韓文華, 西明紀, 大谷保和, 萩野洋子, 高松幸雄, 山本秀子: テーラーメイド疼痛治療法開発のための遺伝子多型解析、相関解析、システム開発. 厚生労働科学研究費補助金 (創薬基盤推進研究事業)「遺伝子多型検査によるテーラーメイド疼痛治療法の開発 (H17 ファーマコ 001)」第 4 回班会議, 東京 [2008/01/28].
3. 曾良一郎, 小松浩, 阿部裕美, 中野友美, 猪狩もえ, 長島誠, 田上恵, 福田謙一, 大谷保和, 笠井慎也, 井手聡一郎, 林田眞和, 池田和隆: 疼痛治療個人差の遺伝子メカニズムに関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 (創薬基盤推進研究事業)「遺伝子多型検査によるテーラーメイド疼痛治療法の開発 (H17 ファーマコ 001)」第 4 回班会議, 東京 [2008/01/28].
4. 池田和隆, 高松幸雄, 萩野洋子, 山本秀子, Uhl GR, 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 18 指-3「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」班会議, 小平 [2007/11/25].
5. Han W, Hata H, Imbe H, Liu Q-R, Takamatsu Y, Koizumi M, Murphy NP, Senba E, Uhl GR, Sora I, Ikeda K.: ミューオピオイド受容体欠損マウスにおける体重増加. 研究交流会 首都大バイオコンファレンス 2007, 八王子 [2007/10/25].
6. 原口彩子, 大谷保和, 妹尾栄一, 池田和隆, 樋口進: アルコール依存症患者に対する嗜癖重症度指標日本語版 (ASI-J) の適用. 第 42 回日本アルコール・薬物医学会・第 19 回日本アルコール精神医学会・第 10 回ニコチン・薬物依存研究フォーラム・平成 19 年度合同学術総会, 大津 [2007/09/28].
7. 福田謙一, 林田眞和, 池田和隆, 宮尾真理子, 半田麻里子, 齋田菜緒子, 笠原正貴, 高北義彦, 一戸達也, 金子譲: 心理的要因が術後痛及び鎮痛薬使用量に影響するか. 第 8 回口腔顔面痛学会, 塩尻 [2007/09/15].
8. Yamamoto H, Kamegaya E, Hagino Y, Tatsumi K, Tamura K, Yasumoto S, Yamamoto T, Mishina M, Koga H, Ikeda K.: PCP-induced abnormal gene expression pattern in NMDAR epsilon4 KO mice. Neuro2007 第 30 回日本神経科学大会, 第 50 回日本神経化学学会大会, 第 17 回日本神経回路学会大会合同学会及びサテライトシンポジウム (第 2 回 MCCS-Asia シンポジウム高次脳機能の解明), 横浜 [2007/09/11].
9. Tamura K, Tatsumi K, Yasumoto S, Yamamoto T, Ikeda K, Yamamoto H.: Inhibition of selective serotonin reuptake inhibitors on vesicular monoamine transporter 2. Neuro2007 第 30 回日本神経科学大会, 第 50 回日本神経化学学会大会, 第 17 回日本神経回路学会大会合同学会及びサテライトシンポジウム (第 2 回 MCCS-Asia シンポジウム高次脳機能の解明), 横浜 [2007/09/10].
10. 井手聡一郎, 南雅文, 石原熊寿, Uhl GR, 佐藤公道, 曾良一郎, 池田和隆: ミューオピオイ

ド受容体遺伝子欠損マウスを用いた麻薬拮抗性鎮痛薬の抗侵害受容作用の評価. 第 28 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム, 札幌 [2007/08/31].

11. 岩田健, 山本秀子, 高松幸雄, 土井永史, 池田和隆: 電気痙攣療法のモルヒネ耐性に与える影響. 第 28 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム, 札幌 [2007/08/31].
12. 土井永史, 米良仁志, 生方祐介, 諏訪浩, 鮫島達夫, 中村満, 一瀬邦弘, 臼井千恵, 岩田健, 池田和隆: 電気けいれん療法は求心路遮断性疼痛とモルヒネ耐性を軽減する. 第 28 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム, 札幌 [2007/08/31].
13. 有銘預世布, 萩野洋子, 池田和隆, 曾良一郎: DAT 欠損マウスにおける PPI 障害へのノルエピネフリン再取込み阻害剤の効果. 第 29 回日本生物学的精神医学会・第 37 回日本神経精神薬理学会 合同年会, 札幌 [2007/07/12].
14. 中本百合江, 麦島剛, 佐藤弥都子, 中山繁, 高松幸雄, 池田和隆, 吉井光信: ADHD モデル動物としての EL (てんかん) マウス. 第 37 回日本神経精神薬理学会, 札幌 [2007/07/12].
15. 曾良一郎, 福島攝, 山本秀子, 池田和隆: ADHD 動物モデルとしてのドーパミントランスporter 欠損マウス. 第 29 回日本生物学的精神医学会・第 37 回日本神経精神薬理学会 合同年会, 札幌 [2007/07/11].
16. 繁田悦宏, 笠井慎也, 韓文華, 畑春実, 萩野洋子, 高松幸雄, 小出剛, 城石俊彦, 綱島浩一, 加藤進昌, 池田和隆: ミューオピオイド受容体の一次構造に違いを持つ HMI 系統マウスでのモルヒネ高感受性. 第 29 回日本生物学的精神医学会・第 37 回日本神経精神薬理学会 合同年会, 札幌 [2007/07/11].

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得

1. 池田和隆, 笠井慎也, 林田眞和, 樋口進: POMC 遺伝子解析による薬物感受性の評価方法 [出願] 特許庁, 特願 2007-114968 [2007/04/25]
 2. Ikeda K, Hayashida M, Nishizawa D, Sora I: Method of evaluating drug-sensitivity by analyzing the GIRK channel genes. [出願] European Patent Office, 07017086.5 [2007/08/31]
 3. Ikeda K, Hayashida M, Nishizawa D, Sora I: Method of evaluating drug-sensitivity by analyzing the GIRK channel genes. [出願] United States Patent and Trademark Office, 番号未着 [2007/08/30]
2. 実用新案登録
なし
 3. その他
特記すべきことなし

薬物依存の新たな治療開発のための候補分子の探索

Dysbindin 遺伝子の解析

分担研究者：氏家 寛¹

研究協力者：岸本真希子¹、本橋靖子¹、岡久祐子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、²Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA))

[研究要旨]

薬物依存における大きな問題の1つが慢性中毒と呼ばれる神経精神毒性であり、それによる精神病性障害の合併である。その合併しやすさや重症度には個人差が強く、ゲノム要因が大きいことが推定されるが、その具体的な遺伝子因子や発現機序は不明な部分が多い。これらの解明は、特に慢性中毒の予防や治療法の開発に有用と考えられる。Dysbindin をコードする DTNBP1 遺伝子は多くの異なる民族において統合失調症と相関が確認され、注目されている遺伝子である。最近、双極性障害での解析で、双極性障害全体では関連しないが、精神病性双極性障害に限定すると有意な相関が見られ、その防禦ハプロタイプは統合失調症と共通していたことを報告され、DTNBP1 遺伝子は疾患を問わず精神病症状の発現脆弱性に関与する可能性が示唆された。そこで、この点を明らかにするため、統合失調症の精神病症状が酷似する覚せい剤精神病にて検討してみた。DTNBP1 遺伝子多型の P1655 (rs2619539) と SNPA (rs2619538) で遺伝子型とアレル頻度において覚せい剤精神病 (N=197) と健常者群 (N=243) の間で有意差を認めた (P1655 遺伝子型: $p=0.000025$ 、アレル: $P=0.000030$ SNPA 遺伝子型: $P=0.046$ 、アレル: $P=0.049$)。P1655 と SNPA のマイナーアレルの G と T は、覚せい剤精神病群では健常者群に比べて有意に多かった。また、P1655 の G アレルは、精神病の治療後早期に消退する群では 3.3% に対し、精神病症状が遷延する患者群では 8.5% と有意に高かった ($P=0.027$)。P1655-P1635-SNPA を用いたハプロタイプ解析で有意な相関を示した (permutation $p=0.0005$)。C-A-A ハプロタイプ頻度は健常者群に比べて患者群で有意に低く ($P=0.0013$ 、オッズ比 0.62、95% 信頼区間 0.51-0.77) と防禦因子であった。この C-A-A ハプロタイプは O'Donovan らのグループが示した精神病性双極性障害の防禦ハプロタイプ、統合失調症の防禦ハプロタイプと一致していたので、今回の知見は DTNBP1 遺伝子が統合失調症自体の発症脆弱性よりは精神病症状の合併脆弱性に関与している可能性を支持した。

A. 研究目的

Dysbindin は dystrobrevin-binding protein と呼ばれ

るように、筋の β -dystrobrevin と結合して dystrophin 関連蛋白複合体 (DPC) の構成成分として単離されたが、その後、脳内にも存在することが明らかとなり、また、脳内では DPC とは独立して存在することや、グルタミン酸やドパミン系の作用に影響していることなどが徐々に明らかにされつつある。Dysbindin をコードする DTNBP1 遺伝子は統合失調症の連鎖解析で連鎖が繰り返し示唆される染色体 6 p22.3 座上に位置している。2002 年、Straub ら¹⁾はこの 6 p22 領域をサテライトマーカーを用いて dense に解析したところ、統合失調症と有意な相関をする領域を 250Kb まで絞り込み、更に一塩基多型(SNP)で解析し、100Kb 以下まで絞り込んだところ、この領域に DTNBP1 遺伝子が存在していることを明らかにした。その後多くの異なる民族において DTNBP1 遺伝子と統合失調症との関連性が追試された結果、アレルやハプロタイプは民族間で完全には一致しないが、ほとんどの研究で有意な相関が証明された。また、死後脳研究では dysbindin 蛋白やその mRNA は統合失調症患者の前頭前野背外側部や海馬のグルタミン酸系のシナプス前終末で低下していることが示された^{2,3)}。一方、Raybould ら⁴⁾は双極性障害と DTNBP1 遺伝子の多型について関連研究を行い、DTNBP1 遺伝子は双極性障害自体には相関しないものの、精神病症状を伴う双極性障害に限定すると有意な相関があることを見出し、しかも、その risk と negative risk ハプロタイプは統合失調症と精神病性双極性障害で全く同一であったことも見出している。この報告から、dysbindin はある特定の疾患、例えば統合失調症の発症脆弱性に寄与するというよりも、疾患を問わず、精神病症状の合併しやすさに関与するという仮説が成り立つと考えられる。

覚せい剤は薬剤性精神病性障害を生じる代表的なものであり、覚せい剤の長年の反復使用は注察妄想、追跡妄想、被毒妄想や幻覚など統合失調症妄想型類似の症状が出現し、また、心理的ストレスによる再

燃(逆耐性の形成)といった経過上の特徴も統合失調症の波状慢性経過と酷似する。これらのことから覚せい剤精神病は統合失調症の薬理学的モデルとされ、病理には共通の分子学的機構があると考えられてきた^{5,6)}。覚せい剤乱用の臨床で最も困難なことは精神依存の強固さと、その後の精神病性障害の合併である。後者は、しばしば司法精神医学に関わり、大きな社会問題でもあり、この解決は急務である。覚せい剤精神病の病態として主役を果たすのは覚せい剤の薬理機序からドパミン系であることは確立されているが、臨床現場ではドパミンアンタゴニストである抗精神病薬に治療抵抗性を示す症例は珍しくなく、これらの多くは遷延する⁷⁾。そのため、覚せい剤精神病、特に重症型の、より有効な治療法の開発が待たれており、そのためのターゲット分子の研究が必要である。今年度においては dysbindin が薬剤誘発性の精神病への影響の有無を検討するために DTNBP1 遺伝子と覚せい剤精神病のケースコントロール関連解析を行った。

B. 研究方法

1. 対象

対象者は、日本人の覚せい剤精神病患者 197 人と健常対照者 243 人である。覚せい剤精神病患者については、薬物依存ゲノム解析研究グループ (JGIDA: Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse) の各施設での入院または外来患者から、ICD-10 の診断基準に基づき経験のある 2 人の精神科医によって診断された。健常対照者は年齢、性別、居住地をマッチングした、精神疾患の既往歴、家族歴のないものである。この研究は JGIDA の各施設での倫理委員会で承認され、すべての対象者はインフォームドコンセントに基づいて書面で同意を得た。

患者群に関しては、以下の臨床特性に応じ分類し検討を行った。

表 1

P1655	rs2619539	N	Genotype			P	Allele		P
			C/C	C/G	G/G		C	G	
Control		240	118(49.2)	107(44.6)	15(6.2)		343(71.5)	137(28.5)	
MAP Psychosis		190	78(41.0)	94(49.5)	18(9.5)	0.17	250(65.8)	130(34.2)	0.076
P1635	rs3213207	N	A/A	A/G	G/G	P	A	G	P
Control		243	239(98.4)	4(1.6)	0(0.0)			482(99.2)	
MAP Psychosis		197	175(88.8)	22(11.2)	0(0.0)	0.000025	372(94.4)	22(5.6)	0.000030
SNPA	rs2619538	N	A/A	A/T	T/T	P	A	T	P
Control		232	225(97.0)	7(3.0)	0(0.0)			457(98.5)	
MAP Psychosis		197	182(92.4)	15(7.6)	0(0.0)	0.046	379(96.2)	15(3.8)	0.049

- 1). 薬物使用から精神病発現までの潜時： 99 人 (54.4%) の患者は 3 年未満に精神病を発現し、83 人 (45.6%) の患者は 3 年以上に精神病を発現した。
 - 2). 治療後の予後 (遷延性精神病の有無)： 107 人 (56.6%) は一過性の精神症状 (治療後 1 ヶ月未満で消失)、82 人 (43.3%) は遷延性の精神症状 (治療後 1 ヶ月後も持続) を示した。
 - 3). 自然再燃の有無： 83 人 (42.8%) は自然再燃を経験し、111 人 (57.2%) は経験していなかった。
2. 遺伝子相関解析

O'Donovan のグループ^{4,7)}で統合失調症と精神病性双極性障害で共に有意な関連が示された P1655 (rs2619539)、P1635 (rs3213207)、SNPA (rs2619538) の 3 つの SNP を選んだ。ゲノム DNA は末梢血白血球から標準的な方法で抽出した。DTNBP1 遺伝子における多型を判別するために、PCR を行い、アガロースゲルによる電気泳動を行った。P1655、P1635、SNPA のジェノタイピングの一部はシーケンス法や TaqMan SNP genotyping assay によって確かめた。統計学的解析については、ハーディーワインベルグ平衡、ケースコントロール関連解析での有意差の判定にカイ二乗検定を用いた。連鎖不平衡の判定にはカイ二乗検定の他に連鎖不平衡係数として D' 値、r² を用いた。ハプロタイプ解析には EM アルゴリズムを使用し permutation p 値を求めた。統計解析ソフトは SNPAllyze プログラム (ダイナコム社、日本) を

用いた。

C. 研究結果

検討した遺伝子多型における遺伝子型の分布は、ハーディーワインベルグ平衡から逸脱していなかった。P1635 と SNPA の遺伝子型とアレル頻度において覚せい剤精神病と健常者群の間で有意差を認め (表 1, P1635 遺伝子型：p=0.000025、アレル：P=0.000030 SNPA 遺伝子型：P=0.046、アレル：P=0.049)、P1635 と SNPA のマイナーアレルの G と T は、覚せい剤精神病群では健常者群に比べて有意に多かった。Bonferroni の補正後も P1635 の遺伝子型頻度とアレル頻度の有意差は維持されたが、SNPA では共に維持されなかった。P1655 では両群間での有意差は認められなかった。

患者群における臨床特徴によるサブグループ間での検討では、P1635 の G アレルは、一過性の精神症状を示すタイプでは 3.3%、精神症状が遷延する患者群では 8.5% と有意に高かった (表 2, P=0.027)。その他の臨床特性における検討ではどの SNP においても有意差は認められなかった。P1655、P1635、SNPA は連鎖不平衡を示した (表 3, D' value 0.65~1.00)。P1655-P1635-SNPA を用いたハプロタイプ解析で、10,000 回のシミュレーションと補正を行った結果、有意な値を示した (表 4, permutation p=0.0005)。C-A-A ハプロタイプ頻度は健常者群に比べて患者群で有意に低く (P=0.0013、オッズ比 0.62、

表 2

P1655	N	Genotype			ρ	Allele		ρ
		C/C	C/G	G/G		C	G	
Latency to Onset of Psychosis, <3Y	96	35(36.5)	50(52.1)	11(11.4)		120(62.5)	72(37.5)	
Latency to Onset of Psychosis, ≥3Y	79	36(45.6)	37(46.8)	6(7.6)	0.41	109(69.0)	49(31.0)	0.20
Transient MAP Psychosis	103	44(42.7)	50(48.6)	9(8.7)		138(67.0)	68(33.0)	
Prolonged MAP Psychosis	79	29(36.7)	42(53.2)	8(10.1)	0.71	100(63.3)	58(36.7)	0.46
Spontaneous Relapse: No	108	41(38.0)	54(50.0)	13(12.0)		136(63.0)	80(37.0)	
Spontaneous Relapse: Yes	77	34(44.1)	38(49.4)	5(6.5)	0.40	106(68.8)	48(31.2)	0.24

P1635	N	Genotype			ρ	Allele		ρ
		A/A	A/G	G/G		A	G	
Latency to Onset of Psychosis, <3Y	99	89(89.9)	10(10.1)	0(0.0)		188(94.9)	10(5.1)	
Latency to Onset of Psychosis, ≥3Y	81	71(87.7)	10(12.3)	0(0.0)	0.63	152(93.8)	10(6.2)	0.64
Transient MAP Psychosis	107	100(93.5)	7(6.5)	0(0.0)		207(96.7)	7(3.3)	
Prolonged MAP Psychosis	82	68(82.9)	14(17.1)	0(0.0)	0.022	150(91.5)	14(8.5)	0.027
Spontaneous Relapse: No	111	98(88.3)	13(11.7)	0(0.0)		209(94.1)	13(5.9)	
Spontaneous Relapse: Yes	82	73(89.0)	9(11.0)	0(0.0)	0.87	155(94.5)	9(5.5)	0.88

SNPA	N	Genotype			ρ	Allele		ρ
		A/A	A/T	T/T		A	T	
Latency to Onset of Psychosis, <3Y	99	91(91.9)	8(8.1)	0(0.0)		190(96.0)	8(4.0)	
Latency to Onset of Psychosis, ≥3Y	82	75(91.5)	7(8.5)	0(0.0)	0.91	157(95.7)	7(4.3)	0.910
Transient MAP Psychosis	108	102(94.4)	6(5.6)	0(0.0)		210(97.2)	6(2.8)	
Prolonged MAP Psychosis	82	73(89.0)	9(11.0)	0(0.0)	0.170	155(94.5)	9(5.5)	0.18
Spontaneous Relapse: No	110	104(94.5)	6(5.5)	0(0.0)		214(97.3)	6(2.7)	
Spontaneous Relapse: Yes	82	74(90.2)	8(9.8)	0(0.0)	0.26	156(95.1)	8(4.9)	0.27

95%信頼区間 0.51-0.77)、反対に C-G-T ハプロタイプ頻度は患者群において有意に高かった (P=0.0012、オッズ比 14.9、95%信頼区間 3.5-64.2)。Bonferroni の補正後もこれらの有意差は維持された。

表 3

	P1655	P1635	SNPA
P1655		0.9643	1.0000
P1635	0.0128		0.6519
SNPA	0.0114	0.3522	

D. 考察

P1635 の G アレルは覚せい剤精神病の危険因子であることが示され、日本人とアイルランド人の統合失調症における研究結果と一致していた^{1,7)}。又、同アレルは精神症状の遷延、治療後の予後不良因子となることが発見された。多重検定後には有意差は消失したが、SNPA の T アレルも覚せい剤精神病の危険因子であることが示された。この SNP では統合失調症との関連性について研究間で一致していない。P1655-P1635-SNPA の 3 つのマーカーによるハ

プロタイプ解析で、C-A-A ハプロタイプは患者群に比べて健常者群で有意に多く、保護的因子であることが示唆された。統合失調症や精神病性双極性障

害においても同様の結果が示され^{4,7)}、C-A-A ハプロタイプは、妄想や幻覚などの精神症状を合併する内因性精神病や薬物乱用に対する発症脆弱性に対する防御因子であることが示唆された。しかし、患者群は同時に覚せい剤依存症にも罹患しており、C-A-A ハプロタイプは覚せい剤精神病ではなく覚せい剤依存症と関連する可能性があるため、他の依存性障害だけでなく、精神病性うつ病、器質性精神障害などの精神病性障害でも検討される必要がある。一方 C-G-T ハプロタイプは、覚せい剤精神病の強い危険因子であった。このハプロタイプはイギリス・アイルランドの研究では認められず、C-A-T ハプロタイプが統合失調症や精神病性の双極性障害の危険因子となったが、このハプロタイプは日本人ではなく 1% と稀で、覚せい剤精神病の危険因子ではなかった。このような乖離の説明としては SNP 頻度における民族間の相違が最も考えやすいが、3 つの精神病 (統合失調症、覚せい剤精神病、精神病症状のある

Haplotype P1655-P1635-SNPA	Controls Frequency	MAP Psychosis Frequency	permutation <i>p</i>
C-A-A	0.7101	0.6046	0.0013
G-A-A	0.2741	0.3315	0.076
C-G-T	0.0022	0.0318	0.0012
C-G-A	0.0023	0.0178	0.11
C-A-T	0.0073	0.0055	0.83
G-G-A	0.0000	0.0089	0.15
G-A-T	0.0039	0	0.18

双極性障害)における DTNBP1 遺伝子多型の遺伝的影響の相違を示している可能性も否定し得ないかもしれない。

Dysbindin の生理機能や病態生理との関係については知見が集まりつつある。Talbot ら²⁾は、統合失調症患者の海馬で dysbindin が減少しており、小胞体グルタミン酸トランスポーター発現レベルと逆の相関していることを示した。培養細胞を用いた *in vitro* の研究では、dysbindin の過剰発現により、シナプス小胞の蛋白 (SNAP25、Synapsin I) の増加と共にグルタミン酸放出が増加し、反対に dysbindin の低下によりグルタミン酸放出が減少することが示されている⁸⁾。統合失調症患者の脳において、dysbindin の発現低下が脳内のグルタミン酸システムの機能低下を来す可能性があり、これは統合失調症の病因仮説として有力な候補である。統合失調症と覚せい剤精神病との臨床的類似性に基づくと、両者の共通の分子学的機構はドパミンシステムだけでなく、グルタミン酸システムが関与していることが推定された。覚せい剤精神病的動物モデルによる実験で、NMDA 受容体とグルタミン酸システムが行動感作における主要な役割を果たすことが分かっている⁹⁾。今回の結果から DTNBP1 遺伝子変異がグルタミン酸系神経伝達を変化させ覚せい剤精神病へ関与することを示唆している。

Kumamoto ら⁹⁾はマウスの黒質線条体において dysbindin の mRNA が発現していること、PC12 細胞を使って dysbindin 発現を siRNA で低下させるとド

パミン放出の増加、dysbindin を過剰発現させるとドパミン放出が減少することを見出している。これらは dysbindin がドパミン放出調節に関わっていることを示しており、覚せい剤精神病への関与の一つの機序と考えられる。これまで、DTNBP1 遺伝子は統合失調症の発症脆弱性を規定すると推定されてきたが、今回の結果から覚せい剤精神病、双極性障害なども含めた疾患での精神病的症状の合併脆弱性に関わっている可能性が推定された。

E. 結論

Case-control 相関解析から DTNBP1 遺伝子と覚せい剤精神病の有意な関連が示された。特に、覚せい剤精神病の中でも遷延型の危険因子であることが明らかとなった。DTNBP1 遺伝子の negative risk ハプロタイプは統合失調症や精神病性双極性障害のそれと同一であり、薬剤誘発性の精神病を含む他の精神病性障害の病態機序に dysbindin 分子の作用が関わっていると考えられた。

[参考文献]

1. Straub RE, Jiang Y, MacLean CJ, Ma Y, Webb BT, Myakishev MV, et al (2002): Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *Am J Hum Genet* 71:337-348.
2. Talbot K, Eidem WL, Tinsley CL, Benson MA, Thompson EW, Smith RJ, et al (2004): Dysbindin-1 is

reduced in intrinsic, glutamatergic terminals of the hippocampal formation in schizophrenia. *J Clin Invest* 113:1353-1363.

3. Weickert CS, Straub RE, McClintock BW, Matsumoto M, Hashimoto R, Hyde TM, et al (2004): Human dysbindin (DTNBP1) gene expression in normal brain and in schizophrenic prefrontal cortex and midbrain. *Arch Gen Psychiatry* 61:544-555.

4. Raybould R, Green EK, MacGregor S, Gordon-Smith K, Heron J, Hyde S, et al (2005): Bipolar disorder and polymorphisms in the dysbindin gene (DTNBP1). *Biol Psychiatry* 57:696-701.

5. Ujike H, Sato M (2004): Clinical features of sensitization to methamphetamine observed in patients with methamphetamine dependence and psychosis. *Ann NY Acad Sci* 1025:279-287.

6. Ujike H (2002): Stimulant-induced psychosis and schizophrenia: the role of sensitization. *Curr Psychiatry Rep* 4:177-184.

7. Williams NM, Preece A, Morris DW, Spurlock G, Bray NJ, Stephens M, et al (2004): Identification in 2 independent samples of a novel schizophrenia risk haplotype of the dystrobrevin binding protein gene (DTNBP1). *Arch Gen Psychiatry* 61:336-344.

8. Numakawa T, Yagasaki Y, Ishimoto T, Okada T, Suzuki T, Iwata N, et al (2004): Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia. *Hum Mol Genet* 13:2699-2708.

9. Kumamoto N, Matsuzaki S, Inoue K, Hattori T, Shimizu S, Hashimoto R, et al (2006): Hyperactivation of midbrain dopaminergic system in schizophrenia could be attributed to the down-regulation of dysbindin. *Biochem Biophys Res Commun* 345:904-909.

F. 研究発表

1. 論文発表

Matsuzawa D, Hashimoto K, Miyatake R, Shirayama Y,

Shimizu E, Maeda K, Suzuki Y, Mashimo Y, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Hata A, Sawa A, Iyo M.

Identification of functional polymorphisms in the promoter region of the human PICK1 gene and their association with methamphetamine psychosis. *Am J Psychiatry*. 164(7): 1105-1114, 2007

2. 学会発表

1. 氏家 寛

シンポジウム：薬物依存-臨床応用への可能性：物質依存における発症脆弱性と臨床表現型の個人差はゲノム情報でどこまで予測できるか？

第29回日本生物学的精神医学会、第37回日本神経精神薬理学会合同年会、札幌、7.11-7.13、2007

2. 岡久 祐子、氏家 寛、岸本 真希子、小高 辰也、森尾 亜希子、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
ニューロペプチドY遺伝子多型と覚せい剤依存症/精神病の関連研究

第29回日本生物学的精神医学会、第37回日本神経精神薬理学会合同年会、札幌、7.11-7.13、2007

3. 岸本 真希子、氏家 寛、岡久 祐子、小高 辰也、森尾 亜希子、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
Frizzled 3(FZD3)遺伝子は覚せい剤精神病に関連する

第29回日本生物学的精神医学会、第37回日本神経精神薬理学会合同年会、札幌、7.11-7.13、2007

4. 小高辰也、氏家 寛、岸本真希子、岡久祐子、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

Casein Kinase 1 Epsilon 遺伝子と覚醒剤依存症との
関連研究

第 29 回日本生物学的精神医学会、第 37 回日本神経
精神薬理学会合同年会、札幌、7.11-7.13、2007

5. 氏家 寛、岸本真希子、本橋靖子、岡久祐子、
小高辰也、原野陸生、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 覚せい剤精神病の
DTNBP1 遺伝子防禦ハプロタイプは統合失調症と同
じである

第 15 回日本精神・行動遺伝医学会、2007.11、東京

6. Okahisa Y, Ujike H, Kishimoto M, Kotaka T,
Morita Y, 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 NEUROPEPTIDE Y GENE AND
PATIENTS WITH METHAMPHETAMINE
DEPENDENCE/PSYCHOSIS. First Annual
International Drug Abuse Research Society Meeting and
International Society for Neurochemistry Sattelite
Meeting, Merida, Mexico, 8.14-17, 2007

7. Kotaka T, Ujike H, Morita Y, Kishimoto M,
Okahisa Y, 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
CASEIN KINASE 1 EPSILON GENE AND
METHAMPHETAMINE DEPENDENCE. First Annual
International Drug Abuse Research Society Meeting and
International Society for Neurochemistry Sattelite
Meeting, Merida, Mexico, 8.14-17, 2007

8. Kinoshita Y, Ikeda M, Ujike H, Kitajima T,
Yamanouchi Y, Kishi T, Kawashima K, Ohkouchi T,

Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Hori T,
Yamada M, Sekine Y, Iyo M, Sora I, Aleksici B, Iwata N.
Association study of the calcineurin A gamma subunit
gene (PPP3CC) and methamphetamine use disorder in
the Japanese population.. First Annual International Drug
Abuse Research Society Meeting and International
Society for Neurochemistry Sattelite Meeting, Merida,
Mexico, 8.14-17, 2007

9. Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y,
Kinoshita Y, Kawashima K, Sekine Y, Iyo M, Harano M,
Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Inada T,
Ozaki N, Iwata N. No association between alpha4 and
beta2 subunit of neuronal nicotinic acetylcholine
receptors genes and Methamphetamine use disorder in
the Japanese population. First Annual International Drug
Abuse Research Society Meeting and International
Society for Neurochemistry Sattelite Meeting, Merida,
Mexico, 8.14-17, 2007

10. Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y,
Kinoshita Y, Kawashima K, Sekine Y, Iyo M, Harano M,
Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Inada T,
Ozaki N, Iwata N. No association between Glutamate
cysteine ligase modifier (GCLM) subunit gene and
Methamphetamine use disorder in the Japanese
population. First Annual International Drug Abuse
Research Society Meeting and International Society for
Neurochemistry Sattelite Meeting, Merida, Mexico,
8.14-17, 2007

11. Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y,
Kinoshita Y, Kawashima K, Sekine Y, Iyo M, Harano M,
Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Inada T,
Ozaki N, Iwata N. No association between Prostate
apoptosis response 4 gene (PAWR) and
Methamphetamine use disorder in the Japanese

population. First Annual International Drug Abuse Research Society Meeting and International Society for Neurochemistry Sattelite Meeting, Merida, Mexico, 8.14-17, 2007

1 2 . Ezaki N, Nakamura K, Sekine Y, Iyo M, Ozaki N, Inada T, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Mori N. ASSOCIATION ANALYSIS OF 5-HTTLPR VARIANTS WITH METH-AMPHETAMINE PSYCHOSIS IN JAPANESE POPULATIONS. First Annual International Drug Abuse Research Society Meeting and International Society for Neurochemistry Sattelite Meeting, Merida, Mexico, 8.14-17, 2007

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

平成19年度 主任・分担研究者氏名一覧