

究が、快情動発現の解明にもつながっている。

4.3 依存の脳科学

4.3.1 依存とは

依存とは、ある特定の物質、行動、関係、状態などがその人にとってなくてはならなくなった状態である。薬物依存、ギャンブル依存、買い物依存、インターネット依存など、さまざまな依存がある。ランニング時の快感はランナーズハイといわれるが、走らずにはいられなくなればこれもある種の依存といえる。ギャンブル依存は特殊でまれな依存だと思われがちであるが、パチンコだけでも30兆円産業であり、日本の年間の全医療費とほぼ同額が費やされていることを考えれば、決して些細な問題とはいえない。このように多種の依存が考えられるが、アメリカ精神医学会による精神疾患分類で正式に規定されているのは、物質依存のみである。その診断基準を表4.3に示す。

依存は、精神医学的にも社会的にもきわめて深刻な問題であり、この解決に脳科学が貢献することが期待されている。逆に、依存の研究は、快情動のメカニズムの解明にもつながり、脳科学の発展に貢献すると考えられる。

4.3.2 依存を引き起こす物質

快情動を引き起こす物質は数多く知られており、法的な分類、標的分子による分類、薬理作用による分類などがなされている(表4.4)。法的には、メタンフェタミンとアンフェタミンが覚せい剤に分類され、その他の多くの規制薬物は麻薬に分類される。大麻樹脂は大麻として分類されるが、そこから精製されるカンナビノイドなどの物質は麻薬に分類される。コカインやメチルフェニデートはモノアミントランスポーターを阻害するので、覚せい剤と類似の薬理作用をもつが、法的な分類は麻薬や向精神薬である。LSDなどの幻覚剤は、動物では嗜好性が現れにくいですが、ヒトでは乱用が深刻である。幻覚剤を含むキノコは、古来宗教行事に使われていた(図4.15)。最近でもオウム真理教などのカルト集団によって宗教的感覚の誘導に悪用されることもある。その他、トルエンなどの有機溶剤も乱用される。法的規制が緩いあるいはなくても、依存性を有する物質も、アルコール、ニコチン、カフェイン、睡眠薬、鎮咳薬など数多く存

表 4.3 DSM-IV における物質依存の診断基準 (高橋ほか, 2002 より抜粋)

臨床的に重大な障害や苦痛を引き起こす物質使用の不適應的な様式で、以下の3つ (またはそれ以上) が、同じ12ヵ月の期間内のどこかで起こることによって示される。

-
- (1) 耐性、以下のいずれかによって定義されるもの：
 - (a) 酩酊または希望の効果を得るために、著しく増大した量の物質が必要。
 - (b) 物質の同じ量の持続使用により、著しく効果が減弱。
 - (2) 離脱、以下のいずれかによって定義されるもの：
 - (a) その物質に特徴的な離脱症候群がある。
 - (b) 離脱症状を軽減したり回避したりするために、同じ物質 (または、密接に関連した物質) を摂取する。
 - (3) その物質をはじめのつもりより大量に、またはより長い期間、しばしば使用する。
 - (4) 物質使用を中止、または制限しようとする持続的な欲求または努力の不成功のあること。
 - (5) その物質を得るために必要な活動 (例：多くの医師を訪れる、長距離を運転する)、物質使用 (例：たて続けに喫煙)、または、その作用からの回復などに費やされる時間の大きいこと。
 - (6) 物質の使用のために重要な社会的、職業的または娯楽的活動を放棄、または減少させていること。
 - (7) 精神的または身体的問題が、その物質によって持続的、または反復的に起こり、悪化しているらしいことを知っているにもかかわらず、物質使用を続ける (例：コカインによって起こった抑うつを認めていながら現在もコカインを使用、または、アルコール摂取による潰瘍の悪化を認めていながら飲酒を続ける)。
-

在する。

興味深いことに、ほとんどの依存性物質は植物に含まれている物質であったり、植物やキノコに含まれる生理活性物質から誘導されたものである。モルヒネは阿片ケシ、コカインはコカ、カンナビノイドは大麻、ニコチンはタバコ、カフェインはコーヒーなど、幻覚剤の多くはキノコに含まれている。また、アンフェタミンは麻黄に含まれるエフェドリンからの誘導体である。

依存性物質はすべて精神依存を引き起こす。さらに、アルコールやオピオイド、睡眠薬などは精神依存に加えて強い身体依存を引き起こして離脱時には深刻な禁断症状を呈する。

以下に覚せい剤依存とアルコール依存を例に挙げて、依存の問題点と脳科学との接点を紹介する。

表 4.4 依存性物質の分類

| 法規制区分 | 物質 | 作用部位 | 主な薬理作用 |
|--------|------------------------|--|--|
| 覚せい剤 | アンフェタミン, メタンフェタミン | 細胞膜 (DAT, NET, SERT), シナプス小胞 モノアミントランスポーター (VMAT-2), モノアミン酸化酵素阻害 | 中枢神経興奮, 幻覚・妄想 |
| | 麻薬 | ヘロイン, モルヒネ コカイン, MDMA フェンシクリジン LSD Δ9-THC (合成大麻有効成分) 5-Meo-DIPT | 鎮痛, 多幸感 中枢神経興奮, 幻覚 幻覚, 認知障害 幻視, 幻覚 酩酊作用, 認知運動機能障害 |
| その他の物質 | アルコール ニコチン カフェイン | 5-HT1A 受容体アゴニストなど GABA 受容体チャネル阻害, GIRK チャネル活性化など ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニスト アデノシン受容体アタゴニスト | 幻覚, 認知機能障害 酩酊作用, 抗不安, 多幸感, 鎮痛 覚醒作用, 緊張緩和, 満足感, 多幸感 覚醒作用 |



図 4.15 宗教行事で用いられた幻覚剤 (Snyder, 1986)

一部のキノコには幻覚剤の成分が含まれており、日常と異なる感覚や超越的な感覚を引き起こすので、宗教行事に用いられることがあった。最近でもオウム真理教などのカルト集団が不法に使用している例がある。写真はメキシコのレモハダス文明の像。

4.3.3 代表的な依存 I——覚せい剤依存・精神病

(a) 覚せい剤乱用の問題点

覚せい剤依存は精神医学的にも社会的にも深刻な問題である。覚せい剤は強い報酬効果をもつため、乱用されて精神依存を引き起こす。さらに、覚せい剤によって幻覚や妄想などの精神病症状が現れ、その症状は乱用が進むと薬物を摂取しなくても現れるようになり、統合失調症ときわめて類似した状態になる。覚せい剤の使用による脳の変化は、神経系の可塑的变化と捉えることができるものであり、学習や記憶のメカニズムとの類似性も指摘されている。一度変化が起きると長期間その変化が固定されて、ストレスなどのきっかけで幻覚や妄想が引き起こされる自然再燃が起こることもある。日本では覚せい剤の単剤乱用が多いので、覚せい剤が精神病症状の原因であることがよく知られているが、欧米では乱用者が多く、しかも多剤乱用の場合が多いので、覚せい剤によって精神病症状が出現したのではなく、統合失調症が発症しただけだと考える医師や研究者も多い。覚せい剤依存の研究は、快情動発現のメカニズムだけでなく、統合失調症発症のメカニズムの解明にもつながると期待できる。

(b) 覚せい剤類似薬物の種類

覚せい剤には、アンフェタミン (amphetamine) とメタンフェタミン (methamphetamine) が分類される。メタンフェタミンは日本で最も乱用が問題となっている薬物であり、1888年に日本の薬学の祖である長井長義によって単離された

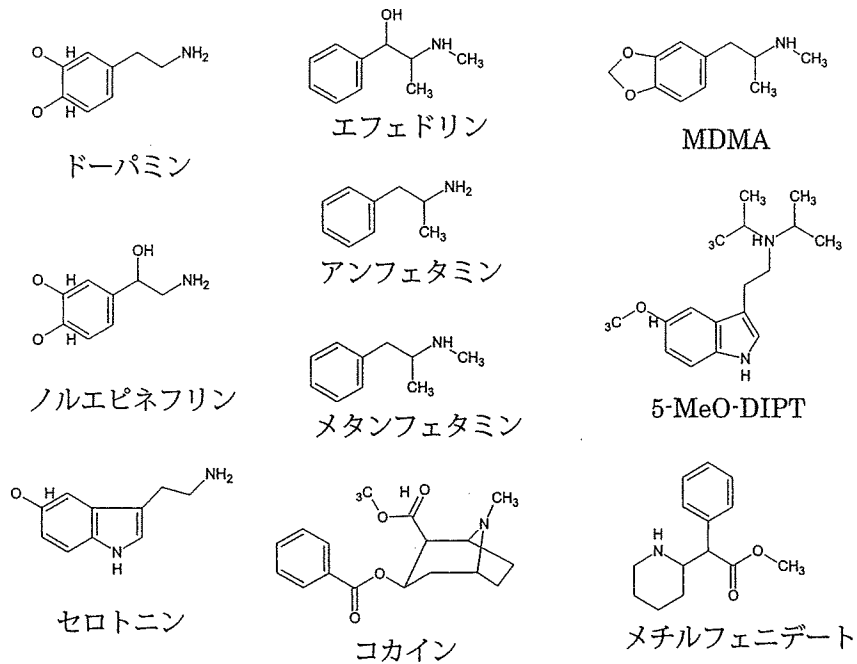


図 4.16 モノアミンシステムに作用する主な薬物の構造

エフェドリン (ephedrine) からの誘導体である。覚せい剤は、ドーパミン、セロトニン、ノルエピネフリンなどのモノアミンと似た構造をもつ (図 4.16)。モノアミンと類似の構造式をもつ MDMA (methylenedioxyamphetamine) や 5-MeO-DIPT (5-methoxy-N,N-diisopropyltryptamine) などを含む、ほとんどの依存性薬物も近年麻薬に指定されたが、MDMA はエクスタシー、5-MeO-DIPT はフォクシーなどとも呼ばれて若年層での乱用が広がっている。メチルフェニデート (methylphenidate) は注意欠陥多動性障害 (ADHD: Attention Deficit Hyperactive Disorder) やナルコレプシーの治療に用いられており、その作用は覚せい剤と類似しているが、覚せい剤にも麻薬にも指定されていない。

(c) 覚せい剤の分子作用機序

覚せい剤の生体内標的は、主にモノアミントランスポーターとモノアミンオキシダーゼ (MAO) である (図 4.2)。モノアミントランスポーターには 2 種類ある。1 つは、細胞膜上にあり、放出されたモノアミンの再取り込みを担う DAT, SERT, NET であり、もう 1 つは、プレシナプスのシナプス小胞膜上にあって、モノアミンをシナプス小胞に貯蔵させるシナプス小胞モノアミントランスポーター (VMAT-2) である。覚せい剤は細胞膜上のモノアミントランスポーターに対しては、取り込みを逆流させ、シナプス小胞モノアミントランスポーターに対しては、そのはたらきを阻害する。一方、MAO はプレシナプスにあり、モノ

アミンの代謝を担う酵素である。覚せい剤はこれらの生体内標的に作用し、いずれの場合もモノアミン神経伝達を亢進させる。

(d) 覚せい剤依存治療薬

覚せい剤精神病は幻覚や妄想など、統合失調症と類似の症状を呈し、その治療薬も統合失調症治療薬（抗精神病薬）である。一方、覚せい剤の欲しさを押さえる薬物は、動物実験レベルでの候補はいくつもあるが、臨床で治療効果が示されている薬物はない。オピオイド依存やアルコール依存の治療では、似た作用をもつが比較的安全な薬物で代替し、徐々にその代替薬の量を減らす方法が用いられることが多いが、覚せい剤依存の治療では代替薬が奏効しない。覚せい剤の作用機序をより明らかにし、その知見を基に代替薬ではない新規治療薬を開発する必要があると考えられる。

4.3.4 代表的な依存 II—アルコール依存症

(a) アルコールの生理作用と問題点

アルコール飲料は古くより世界中で親しまれている。アルコール飲料が好まれる理由は、これらにエタノール（エチルアルコール）が含まれることによる。エタノールは、体温や心拍などに影響するほか、運動量の亢進、鎮静作用、鎮痛作用、催眠作用など、幅広い生理作用をもつ。導眠やストレス解消、コミュニケーションの促進など、アルコールにはタリットも多いが、エタノールの報酬効果は依存を生む。日本のアルコール依存患者は80万人とも200万人ともいわれており、深刻である。アルコールによってビタミンB₁が欠乏して、ウェルニッケ脳症が起こると意識障害や記憶障害が現れる。これが慢性化すると Korsakoff 症候群となり、断酒しても回復は限定的となる。さらに長年の過度の飲酒は脳の広い領域で変性を引き起こし、アルコール性認知症となる（図 4.17）。その他、アルコール依存は、肝機能障害など、さまざまな身体疾患を併発しやすい。

(b) アルコールの脳内標的

エタノールの作用は、膜の流動性の変化によると長い間考えられてきた。しかし、最近では、膜の流動性に大きな変化を与える濃度よりも低い濃度で、特定のイオンチャネルなどに作用することが明らかになりつつある (Narahashi et al., 2001)。NMDA 受容体チャネルやニコチン性アセチルコリン受容体チャネ

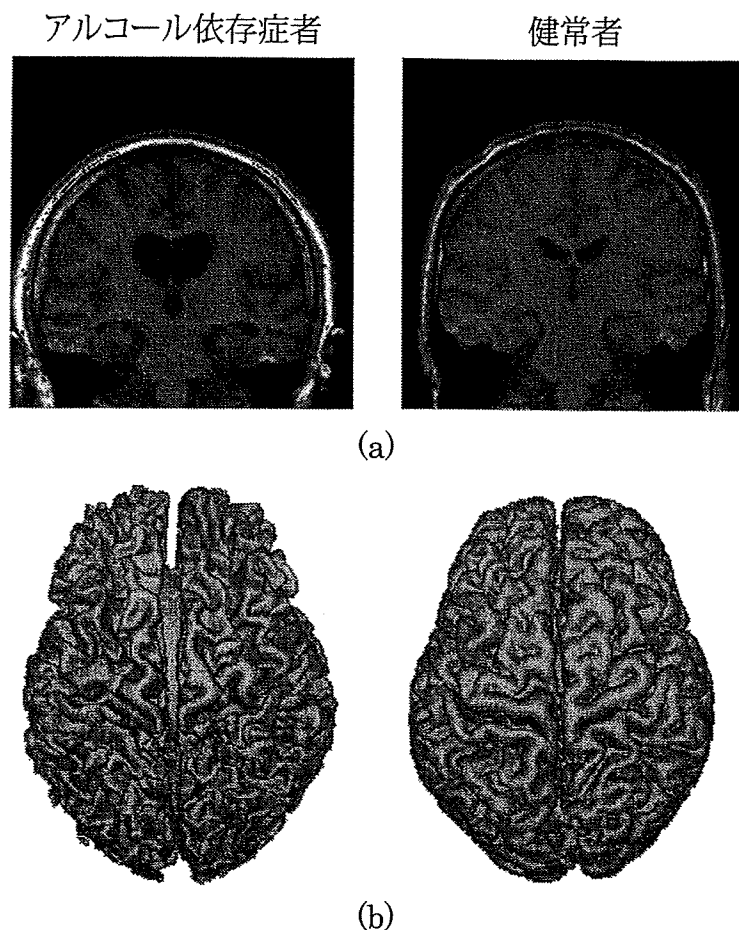


図 4.17 アルコールによる脳の変性 (Carlson, 1994)
多量のアルコールの摂取によって、脳が萎縮し、脳室が拡大する。

ルの阻害、GABA 受容体チャネルの活性化などを引き起こす。それに加えて、前述したように筆者らはエタノールが GIRK チャネルを活性化させることを見いだしている。

(c) アルコール報酬効果の分子機序

エタノールに対する嗜好性は、2 ボトルテストや静脈内自己投与試験などで解析されている。現在、さまざまな遺伝子改変マウスが作製されており、エタノール嗜好性の分子メカニズムの研究に用いられている。ミューオピオイド受容体欠損マウスはエタノールの自己投与を示さず (Roberts et al., 2000), D₂ ドーパミン受容体欠損マウスはエタノールを嫌うようになり (Phillips et al., 1998), CB1 カンナビノイド受容体欠損マウスはエタノールの摂取量が減少する (Wang et al., 2003). オピオイド受容体, D₂ ドーパミン受容体, CB1 受容体が、いずれも G_{i/o} タンパク質共役型受容体であることから、G_{i/o} タンパク質を介したシグナル経路とエタノール嗜好性との密接な関係が示唆される。さ

らに, $G\beta\gamma$ サブユニットを阻害する β アドレナリン受容体リン酸化酵素 1 を側坐核で過剰発現させると, エタノール摂取量が減少することや (Yao et al., 2002), GIRK2 サブユニット欠損マウスでは, エタノール摂取量には違いがないが (Blednov et al., 2001), エタノールによる条件付け味覚嫌悪と条件付け場所嗜好性が減少することが報告されており (Hill et al., 2003), $G\beta\gamma$ を介したシグナル経路の重要性を示す結果が累積されつつある. このように, アルコールの報酬効果のメカニズムが解明されつつあり, アルコール依存治療の改善や快情動発現メカニズムの理解につながると期待できる.

4.4 快情動研究と社会

快情動の理解は, 脳科学者だけでなく, 哲学者や宗教家, 一般国民にとっても重要な課題である. また, 依存は, 精神医学や脳科学において大きな課題であるだけでなく, 社会的に深刻な問題である. 快情動や依存を理解し, 問題を解決するためには, 文理が融合して研究を進めることはもちろんのこと, 研究者が社会の現場と連携して取り組む必要もあるであろう. 近年の脳科学の進歩が社会問題の解決に貢献し, 逆に社会問題の解決への取り組みが脳科学の進歩につながる可能性がある.

参考文献

- [1] Belluzzi JD, Stein L (1977) Enkephaline may mediate euphoria and drive-reduction reward. *Nature* **266**: 556–558.
- [2] Blednov YA, Stoffel M, Chang SR, et al. (2001) Potassium channels as targets for ethanol: studies of G-protein-coupled inwardly rectifying potassium channel 2 (GIRK2) null mutant mice. *J Pharmacol Exp Ther* **298**: 521–530.
- [3] Carlson NR (1994) *Physiology of Behavior*, 5th Edition, Boston: Allyn and Bacon.
- [4] Crawley JN (2000) *What's Wrong with My Mouse?*, Wiley-Liss.
- [5] Delgado JMR, Roberts WW, Miller NE (1954) Learning motivated by electrical stimulation of the brain. *Am J Physiol* **179**: 587–593.

- [6] Di Chiara G, North RA (1992) Neurobiology of opiate abuse. *Trends Pharmacol Sci* **13**(5): 185–193.
- [7] Hall FS, Li XF, Sora I, Xu F, Caron M, Lesch KP, Murphy DL, Uhl GR (2004) Regional differences in extracellular dopamine and serotonin assessed by *in vivo* microdialysis in mice lacking dopamine and/or serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology* **29**(10): 1790–1799.
- [8] Hill KG, Alva H, Blednov YA, et al. (2003) Reduced ethanol-induced conditioned taste aversion and conditioned place preference in GIRK2 null mutant mice. *Psychopharmacology* **169**: 108–114.
- [9] Hnasko TS, Sotak BN, Palmiter RD (2005) Morphine reward in dopamine-deficient mice. *Nature* **438**(7069): 854–857.
- [10] Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR (1975) Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* **258**: 577–580.
- [11] Ikeda K, Kobayashi T, Kumanishi T, Niki H, Yano R (2000) Involvement of G-protein-activated inwardly rectifying K⁺ (GIRK) channels in opioid-induced analgesia. *Neuroscience Research* **38**: 111–114.
- [12] Ikeda K, Moss SJ, Fowler SC, Niki H (2001) Comparison of two intracranial self-stimulation (ICSS) paradigms in C57BL/6 mice: head-dipping and place-learning. *Behav Brain Res* **126**(1–2): 49–56.
- [13] Ikeda K, Kobayashi T, Kumanishi T, Yano R, Sora I, Niki H (2002) Molecular mechanisms of analgesia induced by opioids and ethanol: is the GIRK channel one of the keys? *Neuroscience Research* **44**: 121–131.
- [14] Jerrold SM, Linda FQ (2004) *Psychopharmacology: Drugs, the Brain, and Behavior*, Sunderland: Sinauer Associates, Inc.
- [15] Kobayashi K, Morita S, Sawada H, Mizuguchi T, Yamada K, Nagatsu I, Fujita K, Kreitman RJ, Pastan I, Nagatsu T (1995) Immunotoxin-mediated conditional disruption of specific neurons in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* **92**(4): 1132–1136.
- [16] Kobayashi T, Ikeda K, Kojima H, Niki H, Yano R, Yoshioka T, Kumanishi T (1999) Ethanol opens G-protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels. *Nature Neuroscience* **2**: 1091–1097.
- [17] Matthes HW, Maldonado R, Simonin F, Valverde O, Slowe S, Kitchen I, Befort K, Dierich A, Le Meur M, Dolle P, Tzavara E, Hanoune J, Roques BP, Kieffer BL (1996) Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the mu-opioid-receptor gene. *Nature* **383**: 819–823.
- [18] Milner PM (1989) The discovery of self-stimulation and other stories. *Neurosci Biobehav Rev* **13**(2–3): 61–67.
- [19] Morgan AD, Carroll ME, Loth AK, et al. (2003) Decreased cocaine self-

- administration in Kir3 potassium channel subunit knockout mice. *Neuropsychopharmacology* **28**: 932–938.
- [20] Narahashi T, Kuriyama K, Illes P, et al. (2001) Neuroreceptors and ion channels as targets of alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* **5**: 182–188.
- [21] Olds J, Milner P (1954) Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* **47**: 419–427.
- [22] Patricia O, Quinn PO, Stern JM, Chesworth M (1996) *Como Ponerte Los Frenos: Guia Para Jovenes Para Comprender El Trastorno De Hiperactividad Por Deficiencia De Atencion*, Magination Pr.
- [23] Pert CB, Snyder SH (1973) Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science* **179**: 1011–1014.
- [24] Phillips AG, Fibiger HC (1976) Long-term deficits in stimulation-induced behaviors and self-stimulation after 6-hydroxydopamine administration in rats. *Behav Biol* **16**: 127–143.
- [25] Phillips TJ, Brown KJ, Burkhart-Kasch S, et al. (1998) Alcohol preference and sensitivity are markedly reduced in mice lacking dopamine D2 receptors. *Nat Neurosci* **1**: 610–615.
- [26] Roberts AJ, McDonald JS, Heyser CJ, et al. (2000) mu-Opioid receptor knockout mice do not self-administer alcohol. *J Pharmacol Exp Ther* **293**: 1002–1008.
- [27] Roberts DC, Koob GF (1982) Disruption of cocaine self-administration following 6-hydroxydopamine lesions of the ventral tegmental area in rats. *Pharmacol Biochem Behav* **17**: 901–904.
- [28] Rocha BA, Fumagalli F, Gainetdinov RR, et al. (1998) Cocaine self-administration in dopamine-transporter knockout mice. *Nat Neurosci* **1**: 132–137, Erratum in: *Nat Neurosci* **1**: 330.
- [29] Schultz W (2002) Getting formal with dopamine and reward. *Neuron* **36**: 241.
- [30] Shen HW, Hagino Y, Kobayashi H, et al. (2004) Regional differences in extracellular dopamine and serotonin assessed by in vivo microdialysis in mice lacking dopamine and/or serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology* **29**: 1790–1799.
- [31] Snyder, SH (1986) *Drugs and the Brain*, Sunderland: Scientific American Books (佐久間昭訳 (1990) 『脳と薬物』東京化学同人).
- [32] Sora I, Funada M, Uhl GR (1997a) The mu-opioid receptor is necessary for [D-Pen2,D-Pen5]enkephalin-induced analgesia. *Eur J Pharmacol* **324**: R1-2.
- [33] Sora I, Hall FS, Andrews AM, et al. (2001) Molecular mechanisms of cocaine reward: combined dopamine and serotonin transporter knockouts eliminate cocaine place preference. *Proc Natl Acad Sci USA* **98**: 5300–5305.
- [34] Sora I, Takahashi N, Funada M, Ujike H, Revay RS, Donovan DM, Miner LL, Uhl

- GR (1997b) Opiate receptor knockout mice define mu receptor roles in endogenous nociceptive responses and morphine-induced analgesia. *Proceeding of the National Academy of Science of the United States of America* **94**: 1544–1549.
- [35] Sora I, Wichems C, Takahashi N, et al. (1998) Cocaine reward models: conditioned place preference can be established in dopamine- and in serotonin-transporter knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* **95**: 7699–7704.
- [36] Stellar JR, Stellar E (1985) *The Neurobiology of Motivation and Reward*. New York: Springer-Verlag.
- [37] Takamatsu Y, Yamanishi Y, Hagino Y, Yamamoto H, Ikeda K (2006) Differential effects of donepezil on methamphetamine and cocaine dependencies. *Ann N Y Acad Sci* **1074**: 418–426.
- [38] 高橋三郎・大野裕・染矢俊幸訳 (2002) DSM-IV-TR 精神疾患の分類と診断の手引き. 東京: 医学書院.
- [39] 氏家寛 (2004) 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. *日本神経精神薬理学雑誌* **24**: 299–302.
- [40] Ungerstedt U (1971) Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiol Scand Suppl* **367**: 1–48.
- [41] Wang L, Liu J, Harvey-White J, et al. (2003) Endocannabinoid signaling via cannabinoid receptor 1 is involved in ethanol preference and its age-dependent decline in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* **100**: 1393–1398.
- [42] Wise RA (1996) Addictive drugs and brain stimulation reward. *Annu Rev Neurosci* **19**: 319–340.
- [43] Yao L, Arolfo MP, Dohrman DP, et al. (2002) betagamma Dimers mediate synergy of dopamine D2 and adenosine A2 receptor-stimulated PKA signaling and regulate ethanol consumption. *Cell* **109**: 733–743.
- [44] Zadina JE, Hackler L, Ge LJ, Kastin AJ (1997) A potent and selective endogenous agonist for the mu-opiate receptor. *Nature* **386**(6624): 499–502.

薬物依存の新たな治療開発のための候補分子の探索

D 体アミノ酸酸化酵素活性因子およびセリンラセマーゼ遺伝子の解析

分担研究者：氏家 寛^{1, 2}

研究協力者：岡久祐子¹, 小高辰也¹, 高木 学¹, 稲田俊也², 山田光彦², 内村直尚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]

薬物依存の新たな治療開発のための候補分子の探索として、平成 19 年度では薬物依存の、特に精神病性障害合併脆弱性を規定する遺伝子の候補の 1 つとして Dysbindin 遺伝子を解析し、risk haplotype と protective haplotype を同定し、特に後者は他の内因性精神病性障害と同一であることを明らかにした。Dysbindin は種々の神経機能に関与しているが、その中でグルタミン酸の放出に関わっていることが知られている。薬物依存の形成にはグルタミン酸神経伝達に関わっていることは多くの動物実験で示されており、この点をヒトにおいて明らかにするため、今年度は D 体アミノ酸酸化酵素活性因子 (G72, D-amino acid oxidase activator ; DAOA) とセリンラセマーゼ (serine racemase ; SRR) 遺伝子を解析した。どちらも、グルタミン酸受容体の一つである NMDA 受容体の co-agonist である D 体セリンの調節に重要な遺伝子で、前者は代謝に、後者は合成に関わっている。DAOA 遺伝子では 6 遺伝子座位 (m12, m15, m18, m22, m23, m24) にて、覚せい剤精神病 (N=209) と健常者群 (N=291) で解析した。その結果、m22 において強い相関がみられ (m22; rs778293, 遺伝子型 : p=0.00016、アレル : P=0.0015)、マイナーアレルの G が覚せい剤精神病発症危険因子であった。オッズ比は G アレルで 1.6 倍であり、G/G 遺伝子型では頻度が少ないもののオッズは 5.7 倍と強い因子であった。また、m12-m15 および m23-m24 から形成されるハプロタイプも強い相関を示した (p=0.00024, p=0.00085)。SRR 遺伝子ではプロモーター領域の 5 遺伝子座位を解析した。その結果、どの部位も覚せい剤精神病脆弱性とは相関しなかったが、SNP 3 (rs2224770) が精神病の自然再燃に、SNP5 (rs408067) が精神病の遷延化および多剤乱用と相関した。しかしこれらは多重比較補正後では有意ではなかった。今年度の成果を昨年度と合わせると、グルタミン酸神経伝達に関与する複数の分子が覚せい剤精神病脆弱性やその経過・予後に関与しており、それらの遺伝子多型の違いが個体間での感受性の違いを規定していることが推定された。

A. 研究目的

昨年度は *Dysbindin* をコードする *DTNBP1* 遺伝子を覚せい剤精神病で解析し、その結果、*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に非常に強い相関すること、また、リスクアレルである P1635 の G アレルは、精神病症状が治療後も遷延する因子であることも分かった¹⁾。さらに、ハプロタイプ解析から覚せい剤精神病のリスクハプロタイプと防禦ハプロタイプを同定したが、後者の C-A-A (P1655-P1635-SNPA) は O'Donovan ら^{2,3)}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ことから、*DTNBP1* 遺伝子が統合失調症自体の発症脆弱性よりは疾患非特異性の精神病症状合併脆弱性に関与している可能性を指摘した。*Dysbindin* の重要な生理機能の一つにグルタミン酸の放出促進がある⁴⁾。また、以前にわれわれは *glycine transporter type 1* 遺伝子が覚せい剤精神病に相関することを報告したが⁵⁾、この遺伝子産物はシナプス間隙での *glycine* 濃度を規定し、*glycine* は NMDA 受容体の co-agonist として作用し、グルタミン酸神経伝達を促進する。これらのことから、グルタミン酸の神経伝達の変化を生じる遺伝要因が個体の精神病合併脆弱性に関わる可能性が推定される。そこで、本年度では *Dysbindin* 以外のグルタミン酸神経伝達に関わる分子を解析の対象に選んだ。グルタミン酸神経伝達には多くの分子が複雑に影響しているが、その中でも既に統合失調症との相関が報告されている 2 つの分子に注目した。一つは D 体アミノ酸酸化酵素活性因子 (DAOA, G72) で、2002 年に Chumakov ら⁶⁾が染色体 13 番長腕の dense mapping の結果、統合失調症と強く相関するゲノム領域を特定し、そこに DAOA が存在していた。その後、多くの追試があり、結果は必ずしも一致しないものの統合失調症との相関が繰り返

返し報告されている。DAOA は名前のとおり D-アミノ酸の酸化酵素を活性化する分子であり、その結果、NMDA 受容体の co-agonist である D 体 serine の代謝に関わっている。もう一つは *serine racemase* (SRR) であり、これは、われわれのグループが 2007 年に統合失調症との相関を報告したものである⁷⁾。SRR は L 体 serine から D 体 serine を生合成する酵素である。本年度ではこの D 体 serine の合成と分解に関わる 2 つの分子の覚せい剤精神病の発症脆弱性の個体差における影響をゲノム解析で検討した。

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、いくつかの臨床特性に応じ分類し検討を行った。それらは、1) 初回乱用年齢、2) 薬物使用から精神病発現までの潜時、3) 治療後の予後 (遷延性精神病の有無)、4) 自然再燃の有無、5) 多剤乱用の 5 項目である

2. 遺伝子相関解析

DAOA 遺伝子で統合失調症に解析された遺伝子多型は研究間で一致しておらず、全部で 18 ヶ所にのぼる。その中で、比較的多く相関が報告された 6 座位、M12 (rs3916965), M15 (rs2391191), M18 (rs947264), M22 (rs778293), M23 (rs3918342), M24 (rs1421292) を解析した。SRR 遺伝子では統合失調症で解析された

表 1. DAOA 遺伝子と覚せい剤精神病の相関解析

| Loci | N | Genotype (%) | | | p | Allele (%) | | p |
|-----------------|----------|--------------|-----------|-----------|----------|------------|-----------|------------------|
| | | A/A | A/G | G/G | | A | G | |
| m12 (rs3916963) | controls | 278 | 144(51.8) | 115(41.4) | 19(6.8) | 403(72.5) | 153(27.5) | 0.62 |
| | patients | 209 | 117(56.0) | 75(35.9) | 17(8.1) | 309(73.9) | 109(26.1) | |
| m15 (rs2391191) | controls | 279 | 143(51.3) | 115(41.2) | 21(7.5) | 401(71.9) | 157(28.1) | 0.91 |
| | patients | 205 | 111(54.1) | 74(36.1) | 20(9.8) | 296(72.2) | 114(27.8) | |
| m18 (rs947267) | controls | 288 | 122(42.4) | 133(46.2) | 33(11.4) | 377(65.5) | 199(34.5) | 0.29 |
| | patients | 206 | 99(48.1) | 85(41.2) | 22(10.7) | 283(68.7) | 129(31.3) | |
| m22 (rs778293) | controls | 287 | 179(62.4) | 102(35.5) | 6(2.1) | 460(80.1) | 114(19.9) | 0.0015 OR=5.7 |
| | patients | 203 | 109(53.7) | 72(35.5) | 22(10.8) | 290(71.4) | 116(28.6) | |
| m23 (rs3918342) | controls | 291 | 72(24.7) | 165(56.7) | 54(18.6) | 309(53.1) | 273(46.9) | 0.93 |
| | patients | 208 | 62(29.8) | 98(47.1) | 48(23.1) | 222(53.4) | 194(46.6) | |
| m24 (rs1421292) | controls | 282 | 76(27.0) | 145(51.4) | 61(21.6) | 297(52.7) | 267(47.3) | 0.072 |
| | patients | 205 | 51(24.9) | 90(43.9) | 64(31.2) | 192(46.8) | 218(53.2) | |

表 2. DAOA 遺伝子の連鎖不平衡の解析

| | m12 | m15 | m18 | m22 | m23 | m24 |
|-----|-------|-------|--------|--------|----------|---------|
| m12 | | 0.712 | 0.26 | 0.0632 | 0.0589 | 0.0718 |
| m15 | 0.864 | | 0.282 | 0.0727 | 0.0391 | 0.0588 |
| m18 | 0.595 | 0.599 | | 0.0409 | 0.000102 | 0.00226 |
| m22 | 0.275 | 0.305 | 0.257 | | 0.0866 | 0.268 |
| m23 | 0.374 | 0.296 | 0.0134 | 0.503 | | 0.561 |
| m24 | 0.444 | 0.387 | 0.0677 | 0.94 | 0.795 | |

Upper right and lower left diagonals show r^2 and D' values, respectively. $R^2 > 0.3$ and $D' > 0.7$ were shown in bold

表 3. 覚醒剤精神病での DAOA 遺伝子ハプロタイプ解析

| Haplotype | Frequency | | Permutation p |
|-----------|--------------|--------------|---------------|
| | Controls (%) | Patients (%) | |
| m12-m15 | | | |
| A-A | 0.674 | 0.72 | 0.137 |
| G-G | 0.233 | 0.256 | 0.408 |
| A-G | 0.0475 | 0.022 | 0.0449 |
| G-A | 0.0456 | 0.00249 | 0.00024 |
| m23-m24 | | | |
| T-A | 0.476 | 0.422 | 0.0936 |
| C-T | 0.421 | 0.422 | 0.978 |
| T-T | 0.0526 | 0.113 | 0.00085 |
| C-A | 0.0508 | 0.0439 | 0.659 |

プロモーター領域の 5 座位, SNP 1 (-1018T>C, rs2209073), SNP 2 (-962G>T, rs2209072), SNP 3 (-757G>A, rs2224770), SNP 4 (-565C>T, rs3760229), SNP 5 (IVS1a+465G>C, rs408067)を対象としたが, SNP1, 2, 3 が完全連鎖不平衡にあるため, SNP3, 4, 5

を解析した。

ゲノム DNA は末梢血白血球から標準的な方法で抽出した。DAOA の 6 遺伝子多型, SRR の SNP3, SNP4 は TaqMan SNP genotyping assay で, SNP5 は restriction fragment length polymorphism 法で解析した。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ニ乗検定を用いた。連鎖不平衡の判定にはカイニ乗検定の他に連鎖不平衡係数として D' 値、 r^2 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 SNPALyze 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 DAOA と SRR 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。DAOA 遺伝子では検索した 6 遺伝子多型のうち m22 (rs778293) で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に有意差を認め (表 1, 遺伝子型: $p=0.00016$ 、アレル: $P=0.0015$)、マイナーアレルの G が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。これは Bonferroni の多重比較補正後も有意差は維持された。オッズ比はアレル G で 1.6 倍、遺伝子型 GG で 5.7 倍であった。各臨床表現型では有意な相関はなかった。

次に DAOA 遺伝子 6 多型間の連鎖不平衡を D' と r^2 で解析したところ (表 2), 3' 側の m12 と m15, 5' 側の m23 と m24 が連鎖不平衡関係にあることが分かったので、この 2 部位でハプロタイプ解析をした。その結果、両部位で覚せい剤精神病と有意な相関がみられた (表 3, m12-m15, global permutation $p=0.0003$, および m23-m24, $p=0.010$)。アレル頻度では m12-m15 ハプロタイプで G-A が有意に患者で少なく、防禦ハプロタイプ ($p=0.00024$)、m23-m24 ハプロタイプでは T-T が有意に患者で多くリスクハプロ

タイプ(p=0.00085)であることがわかった。

SRR 遺伝子では, SNP3 (rs2224770), SNP4 (rs3760229), SNP5 (rs408067)を解析したが, いずれも有意な相関はなかった(表4)。この3多型は強い連鎖不平衡関係にあったので(表5), 3多型からなるハプロタイプ解析をしたが, 有意な相関はなかった(表6, p=0.068)。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, SNP3 (rs2224770)が精神病症状の自然再燃の有無に弱いながら有意に相関(p=0.045), SNP5 (rs408067)の遺伝子型が精神病予後に相関(CC+GC vs GG; p=0.039), 多剤乱用の有無で遺伝子型(GG+GC vs CC, p=0.029)およびアレル(p=0.038)と有意な相関を示した(表7)。しかし, これらは多重比較補正後では有意ではなかった。

表4. 覚せい剤精神病と SRR 遺伝子の相関解析

| SNP3/rs2224770 | | | | | | | | |
|----------------|-----|------------|------------|----------|---------|------------|------------|---------|
| Group | N | Genotype | | | p value | Allele | | p value |
| | | C/C (%) | C/T (%) | T/T (%) | | C (%) | T (%) | |
| Control | 291 | 189 (64.9) | 101 (34.7) | 21 (7.2) | | 439 (75.4) | 143 (24.6) | |
| METH | 221 | 118 (53.4) | 87 (39.4) | 16 (7.2) | 0.54 | 323 (73.1) | 119 (26.9) | 0.39 |

| SNP4/rs3760229 | | | | | | | | |
|----------------|-----|-----------|------------|-----------|---------|------------|------------|---------|
| Group | N | Genotype | | | p value | Allele | | p value |
| | | A/A (%) | A/G (%) | G/G (%) | | A (%) | G (%) | |
| Control | 292 | 94 (32.2) | 140 (47.9) | 58 (19.9) | | 328 (56.2) | 256 (43.8) | |
| METH | 225 | 68 (30.2) | 123 (54.7) | 34 (15.1) | 0.29 | 255 (56.7) | 195 (43.3) | 0.67 |

| SNP5/rs408067 | | | | | | | | |
|---------------|-----|------------|------------|----------|---------|------------|------------|---------|
| Group | N | Genotype | | | p value | Allele | | p value |
| | | C/C (%) | C/G (%) | G/G (%) | | C (%) | G (%) | |
| Control | 291 | 169 (58.1) | 102 (35.1) | 20 (6.9) | | 440 (75.8) | 142 (24.4) | |
| METH | 225 | 128 (56.8) | 86 (38.2) | 11 (4.9) | 0.55 | 342 (76.0) | 109 (24.0) | 0.88 |

表5. SRR 遺伝子プロモーター領域のハプロ構造(連鎖不平衡解析)

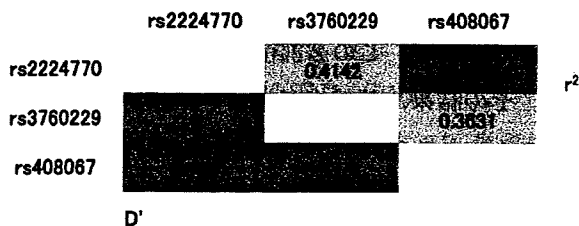


表6. SRR 遺伝子3多型によるハプロタイプ解析

| Haplotype | | | Control | Patients |
|-----------|-----------|----------|---------|----------|
| rs2224770 | rs3760229 | rs408067 | N=580 | N=440 |
| G | T | G | 0.552 | 0.554 |
| A | C | C | 0.237 | 0.233 |
| G | C | G | 0.194 | 0.167 |
| A | C | G | 0.009 | 0.032 |
| G | T | C | 0.007 | 0.009 |

D. 考察

DAOA 遺伝子の m22 および m12-m15 ハプロタイプ, m23-m24 ハプロタイプが覚せい剤精神病と強い相関を示したことから, DAOA の遺伝子変異により個体の覚せい剤精神病への罹患脆弱性が影響を受けると考えられる。DAOA は D 体アミノ酸を酸化代謝する D-amino acid oxidase を活性化するため, NMDA 受容体の co-agonist の一つである D-serine の代謝変化により, NMDA 受容体を介したグルタミン酸神経伝達に変化することで覚せい剤精神病の発症脆弱性が変化すると考えられ, これらの結果は昨年報告した DTNBP1 遺伝子が覚せい剤精神病に相関すること¹⁾と合わせると非常に興味深い結果であるといえる。ただし, これらの多型の DAOA 分子の活性変化への影響は現在のところ分かっていないし, また, 多型の位置も, m15 はエクソン 2 上の位置するが, m12 は DAOA 遺伝子の下流であり, m22, m23, m24 は遺伝子の下流にあり, いずれも遺伝子上には位置していないので, 今回の多型により DAOA の機能変化が生じているという証明を待つ必要がある。一方, DAOA 遺伝子の統合失調症との相関研究は 2002 年の Chumakov ら⁶⁾のものを皮切りに現在まで約 20 の研究が報告されているが, その結果は解析部位, またその結果など一致しない点が多く結論には至っていないのが現状である。例えば, 比較的多く解析されている m12, m15, m22, m23 をみても, Chumakov ら⁶⁾の研究ではそれぞれ G, G, A, T アレルが統合失調症の危険因子であったが, 翌年発表された Schmucher ら⁸⁾の研究では m12, m15, m23 でやはり統

表 7. SRR 遺伝子多型と覚せい剤精神病の臨床表現型との相関解析

| SNP3/rs2224770 | | Genotype | | | | Allele | | | |
|------------------------|-----|----------|----------|---------|---------|-----------|----------|---------|--|
| Age of First Use | N | G/G (%) | G/A (%) | A/A (%) | p value | G (%) | A (%) | p value | |
| 20y< | 99 | 82(82.5) | 47(39.8) | 9(7.6) | | 171(72.5) | 65(27.5) | | |
| 20y>= | 102 | 54(54.0) | 39(39.0) | 7(7.0) | 0.98 | 147(73.5) | 53(26.5) | 0.82 | |
| Latency of Psychosis | | | | | | | | | |
| 3y< | 79 | 52(51.5) | 40(39.6) | 9(8.9) | | 144(71.3) | 58(28.7) | | |
| 3y>= | 100 | 53(57.8) | 35(38.0) | 4(4.3) | 0.40 | 141(76.8) | 43(23.4) | 0.23 | |
| Prognosis of Psychosis | | | | | | | | | |
| Transient | 108 | 53(47.3) | 50(44.6) | 9(8.0) | | 158(89.6) | 68(30.3) | | |
| Prolonged | 80 | 55(61.1) | 30(33.3) | 5(5.6) | 0.14 | 140(30.4) | 40(22.2) | 0.066 | |
| Spontaneous Relapse | | | | | | | | | |
| No | 116 | 68(58.6) | 41(35.3) | 7(6.0) | | 177(76.3) | 55(23.7) | | |
| Yes | 81 | 50(61.7) | 28(32.1) | 5(6.2) | 0.088 | 128(77.8) | 36(22.2) | 0.045 | |
| Multisubstance abuse | | | | | | | | | |
| No or mild | 57 | 67(50.8) | 52(39.4) | 13(9.8) | | 186(70.5) | 78(29.5) | | |
| Heavy | 139 | 47(57.3) | 32(39.0) | 3(3.7) | 0.22 | 126(76.8) | 38(23.2) | 0.15 | |

| SNP4/rs3760229 | | Genotype | | | | Allele | | | |
|------------------------|-----|----------|----------|----------|---------|-----------|-----------|---------|--|
| Age of First Use | N | T/T (%) | T/C (%) | C/C (%) | p value | T (%) | C (%) | p value | |
| 20y< | 99 | 34(28.8) | 67(58.3) | 18(15.1) | | 135(56.7) | 103(43.2) | | |
| 20y>= | 102 | 31(30.1) | 54(52.4) | 18(17.5) | 0.91 | 116(56.3) | 90(43.7) | 0.88 | |
| Latency of Psychosis | | | | | | | | | |
| 3y< | 79 | 32(31.4) | 53(52.0) | 17(16.7) | | 117(57.4) | 87(42.6) | | |
| 3y>= | 100 | 28(28.5) | 55(57.9) | 12(12.6) | 0.63 | 111(58.4) | 79(41.6) | 0.83 | |
| Prognosis of Psychosis | | | | | | | | | |
| Transient | 108 | 29(25.4) | 68(59.6) | 17(14.9) | | 128(55.3) | 102(44.7) | | |
| Prolonged | 80 | 32(34.8) | 48(50.0) | 14(15.2) | 0.31 | 110(59.8) | 74(40.2) | 0.36 | |
| Spontaneous Relapse | | | | | | | | | |
| No | 116 | 30(25.0) | 69(57.5) | 21(17.5) | | 129(53.8) | 111(46.2) | | |
| Yes | 81 | 31(33.0) | 51(54.3) | 12(12.8) | 0.36 | 113(60.1) | 75(39.8) | 0.20 | |
| Multisubstance abuse | | | | | | | | | |
| No or mild | 57 | 37(27.4) | 71(52.6) | 27(20.0) | | 145(53.7) | 125(46.3) | | |
| Heavy | 139 | 26(31.1) | 49(59.0) | 8(9.6) | 0.13 | 101(60.8) | 65(39.2) | 0.14 | |

| SRR5/rs408067 | | Genotype | | | | Allele | | | |
|------------------------|-----|----------|----------|---------|------------------|-----------|----------|---------|--|
| Age of First Use | N | G/G (%) | G/C (%) | C/C (%) | p value | G (%) | C (%) | p value | |
| 20y< | 99 | 67(58.3) | 45(37.8) | 7(5.9) | | 179(75.2) | 59(24.8) | | |
| 20y>= | 102 | 59(57.3) | 40(38.8) | 4(3.9) | 0.95 | 158(76.7) | 48(23.3) | 0.85 | |
| Latency of Psychosis | | | | | | | | | |
| 3y< | 79 | 58(58.3) | 40(38.8) | 5(4.9) | | 158(75.7) | 50(24.3) | | |
| 3y>= | 100 | 58(59.8) | 36(38.3) | 2(2.1) | 0.57 | 148(78.7) | 40(21.3) | 0.48 | |
| Prognosis of Psychosis | | | | | | | | | |
| Transient | 108 | 58(50.9) | 52(45.6) | 4(3.5) | | 168(73.7) | 60(26.3) | | |
| Prolonged | 80 | 60(65.2) | 27(28.3) | 5(5.4) | 0.056 (0.039) | 147(79.9) | 37(20.1) | 0.14 | |
| Spontaneous Relapse | | | | | | | | | |
| No | 116 | 65(54.2) | 47(39.2) | 8(6.7) | | 177(73.8) | 83(26.2) | | |
| Yes | 81 | 56(59.8) | 36(38.3) | 2(2.1) | 0.27 | 148(78.7) | 40(21.3) | 0.23 | |
| Multisubstance abuse | | | | | | | | | |
| No or mild | 57 | 71(52.6) | 54(40.0) | 10(7.4) | | 198(72.6) | 74(27.4) | | |
| Heavy | 139 | 53(63.9) | 29(34.9) | 1(1.2) | 0.067 (0.029) | 135(81.3) | 31(18.7) | 0.038 | |

合失調症と相関しているが、危険アレルはそれぞれ A, A, C と全く逆である。こういった状況から、いくつかメタ解析がおこなわれ、Ma ら⁹⁾は 5 つの研究を対象に m12, m22, m23 で約 2000 例ずつのメタ解析ですべて有意差がないこと、明らかな異種性があること、アジア人に限定すると異種性は減り、m22 でアレル A がアジア人では有意なリスクであったと報告した。また、Shi ら¹⁰⁾は DAOA 遺伝子の統合失調症での 16 研究のメタ解析をアジア人とヨーロッパ人に分けて解析をし、その結果、アジア人では m18 の A アレル、m22 の G アレルが危険アレル、ヨーロ

ッパ人では m24 の T アレルが弱い危険アレルであるとした。今回の解析では、日本人の覚せい剤精神病でも m22 の A アレルが危険アレルであり、このことは、DTNBP1 遺伝子と同様に DAOA 遺伝子多型は統合失調症という疾患自体ではなく、精神病症状を合併しやすさに関わっている可能性が推定される。

SRR 遺伝子は 2006 年にわれわれが統合失調症との相関を見だし、SNP5 の C アレルが危険アレルであること、このアレルは *in vitro* luciferase アッセイで転写活性を下げる生理的活性があることを報告した⁷⁾。しかし、Yamada ら¹¹⁾の報告は有意な相関を認めておらず、一致していない。われわれの結果では統合失調症妄想型に強く相関し、破瓜型には相関しておらず、下位分類特異性を認めたので、Yamada らの研究では下位分類別の検討をしていないため一致しなかったと考えられる。SRR 遺伝子が妄想型統合失調症と相関したことから、臨床症状が酷似する覚せい剤精神病にも何らかの影響をしていると予想されたが、解析した多型およびハプロタイプは相関しなかった。臨床表現型では SNP 3 (rs2224770) が精神病の自然再燃に、SNP5 (rs408067) が精神病の遷延化および多剤乱用と弱いながら有意に相関した。しかしこれらは多重比較補正後では有意ではなかったため、少なくとも、今回解析したプロモーター部位の SRR 遺伝子多型は覚せい剤精神病の予後や経過にも大きな影響は与えないと考えられた。

E. 結論

NMDA 受容体の co-agonist である D 体 serine の合成と代謝に関わる DAOA 遺伝子と SRR 遺伝子を覚せい剤精神病で解析し、DAOA 遺伝子が強く相関することが明らかになった。DAOA 遺伝子の覚せい剤精神病危険アレルはアジア人統合失調症のそれと同じであった。以上のことから、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 DAOA 分子の作用が関わっていると考えられた。

[参考文献]

1. Kishimoto M, Ujike H, Motohashi Y, Tanaka Y, Okahisa Y, Kotaka T, et al. (2008): The dysbindin gene (DTNBP1) is associated with methamphetamine psychosis. *Biol Psychiatry* 63: 191-6.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Morita Y, Ujike H, Tanaka Y, Kishimoto M, Okahisa Y, Kotaka T, et al. (2008): The glycine transporter 1 gene (GLYT1) is associated with methamphetamine-use disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147 :54-8.
6. Chumakov I, Blumenfeld M, Guerassimenko O, Cavarec L, Palicio M, Abderrahim H, et al (2002). Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:13675-80.
7. Morita Y, Ujike H, Tanaka Y, Otani K, Kishimoto M, Morio A, et al (2007) A genetic variant of the serine racemase gene is associated with schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 61: 1200-3.
8. Schumacher J, Jamra RA, Freudenberg J, Becker T, Ohlraun S, Otte AC, et al (2004). Examination of G72 and D-amino-acid oxidase as genetic risk factors for schizophrenia and bipolar affective disorder. *Mol Psychiatry* 9:203-7.
9. Ma J, Qin W, Wang XY, Guo TW, Bian L, Duan SW, et al (2006). Further evidence for the association between G72/G30 genes and schizophrenia in two ethnically distinct populations. *Mol Psychiatry* 11:479-87.
10. Shi J, Badner JA, Gershon ES, Liu C (2008). Allelic association of G72/G30 with schizophrenia and bipolar disorder: A comprehensive meta-analysis. *Schizophrenia Res* 98: 89-97.
11. Yamada K, Ohnishi T, Hashimoto K, et al (2005): Identification of Multiple Serine Racemase (SRR) mRNA Isoforms and Genetic Analyses of SRR and DAO in Schizophrenia and d-Serine Levels. *Biol Psychiatry* 57:1493-503.

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Hashimoto T, Hashimoto K, Miyatake R, Matsuzawa D, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Iyo M. Association study between polymorphisms in glutathione-related genes and methamphetamine use disorder in a Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147B:1040-6.
2. Otani K, Ujike H, Sakai A, Okahisa Y, Kotaka T, Inada T, Harano M, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S. Reduced CYP2D6 activity is a negative risk factor for methamphetamine dependence. *Neurosci Lett*. 2008 434(1):88-92.
3. Uhl GR, Drgon T, Liu QR, Johnson C, Walther D, Komiyama T, Harano M, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iyo M, Iwata N, Yamada M, Sora I, Chen CK, Liu HC, Ujike H, Lin SK. Genome-wide association for methamphetamine dependence: convergent results

- from 2 samples. Arch Gen Psychiatry. 2008
65(3):345-55.
4. Kishimoto M, Ujike H, Okahisa Y, Kotaka T, Takaki M, Kodama M, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S. The Frizzled 3 gene is associated with methamphetamine psychosis in the Japanese population. Behav Brain Funct. 2008;4:37.
 5. Kishimoto M, Ujike H, Motohashi Y, Tanaka Y, 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 dysbindin gene (DTNBP1) is associated with methamphetamine psychosis. Biol Psychiatry. 2008 63(2):191-6.
 6. Morita Y, Ujike H, Tanaka Y, Kishimoto M, Okahisa Y, Kotaka T, Harano M, Inada T, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S. The glycine transporter 1 gene (GLYT1) is associated with methamphetamine-use disorder. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2008;147(1):54-8.
 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 casein kinase 1 epsilon gene and methamphetamine dependence. Ann N Y Acad Sci. 2008 ;1139:43-8.
 8. 氏家 寛 ゲノム情報から物質依存脆弱性を予測する.. 日本神経精神薬理学雑誌、28, 11-18,2008
2. 学会発表
1. Ujike H. Biennial Meeting of the Asia-Pacific Society for Neurochemistry. Symposium Genetics of addiction. Susceptibility Genes for Methamphetamine Use disorders. Shanghai, China, 6.23-6.26, 2008
 2. Ujike H. Symposium; Genetics of substance abuse. Genetics of methamphetamine psychosis in Japan. XVIth World Congress on Psychiatric Genetics, Oct 11-15, 2008, Osaka
 3. 岡久祐子、氏家 寛、小高辰也、高木 学、中田謙二、稲田俊也、内村 直尚、山田光彦、岩田仲生、伊豫雅臣、曾良一郎、尾崎紀夫、黒田重利 . RGS9遺伝子多型と統合失調症および覚せい剤依存症の関連研究. 第2回アジア太平洋生物学的精神医学会・第30回日本生物製剤学的精神医学会、富山、9月10-13日、2008
 4. 小高辰也、氏家 寛、岡久祐子、高木 学、中田謙二、稲田俊也、山田光彦、内村 直尚、岩田仲生、曾良一郎、伊豫雅臣、尾崎紀夫、黒田重利. G72遺伝子と覚せい剤精神病との関連. 第2回アジア太平洋生物学的精神医学会・第30回日本生物製剤学的精神医学会、富山、9月10-13日、2008
 5. 白井 比奈子, 吉村 智子, 吉見 陽, 高橋 長秀, 齋藤 真一, Branko Aleksic, 石原 良子, 氏家 寛, 稲田 俊也, 山田 光彦, 内村 直尚, 岩田 仲生, 曾良 一郎, 伊豫 雅臣, 尾崎 紀夫. GDNF遺伝子とメタンフェタミン使用障害との関連解析. 第2回アジア太平洋生物学的精神医学会・第30回日本生物製剤学的精神医学会、富山、9月10-13日、2008
 6. Okahisa Y, Ujike H, Kotaka T, Takaki M, Nakata K, Inada T, Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S. Association between the cannabinoid receptor 1 gene and patients with methamphetamine dependence. XVIth World Congress on Psychiatric Genetics, Oct 11-15, 2008, Osaka
 7. Usui H, Yoshimura T, Yoshimi A, Takahashi N, Saito S, Aleksic B, Ishihara R, Ujike H, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N. Association study between *GDNF* and methamphetamine dependence in the Japanese

population. XVIth World Congress on Psychiatric Genetics, Oct 11-15, 2008, Osaka

8. Kotaka T, Ujike H, Okahisa Y, Takaki M, Nakata K, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S. The association study between the G72 gene and methamphetamine psychosis. XVIth World Congress on Psychiatric Genetics, Oct 11-15, 2008, Osaka.

9. Okochi T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Kinoshita Y, Kawashima K, Tsunoka T, Okuma T, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H, Iwata N. Genetic association study between study between NRG1 and Japanese methamphetamine use disorder. XVIth World Congress on Psychiatric Genetics, Oct 11-15, 2008, Osaka

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

Research

Open Access

The *Frizzled 3* gene is associated with methamphetamine psychosis in the Japanese population

Makiko Kishimoto¹, Hiroshi Ujike^{*1,2}, Yuko Okahisa¹, Tatsuya Kotaka¹, Manabu Takaki¹, Masafumi Kodama¹, Toshiya Inada^{2,3}, Mitsuhiko Yamada^{2,4}, Naohisa Uchimura^{2,5}, Nakao Iwata^{2,6}, Ichiro Sora^{2,7}, Masaomi Iyo^{2,8}, Norio Ozaki^{2,9} and Shigetoshi Kuroda¹

Address: ¹Department of Neuropsychiatry, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan, ²JGIDA (Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse), Japan, ³Institute of Neuropsychiatry, Seiwa Hospital, Tokyo, Japan, ⁴Department of Psychogeriatrics, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira, Japan, ⁵Department of Neuropsychiatry, Kurume University Graduate School of Medicine, Kurume, Japan, ⁶Department of Psychiatry, Fujita Health University School of Medicine, Houmei, Japan, ⁷Department of Neuroscience, Division of Psychobiology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan, ⁸Department of Psychiatry, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan and ⁹Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

Email: Makiko Kishimoto - makiko.kishimoto@nifty.com; Hiroshi Ujike* - hujike@cc.okayama-u.ac.jp; Yuko Okahisa - gmd15031@cc.okayama-u.ac.jp; Tatsuya Kotaka - tatsuya7kotaka7@yahoo.co.jp; Manabu Takaki - manabuta@cc.okayama-u.ac.jp; Masafumi Kodama - m-kodama@cc.okayama-u.ac.jp; Toshiya Inada - han91010@rio.odn.ne.jp; Mitsuhiko Yamada - mitsu@ncnp.go.jp; Naohisa Uchimura - naohisa@med.kurume-u.ac.jp; Nakao Iwata - nakao@fujita-hu.ac.jp; Ichiro Sora - isora@mail.tains.tohoku.ac.jp; Masaomi Iyo - iyom@faculty.chiba-u.jp; Norio Ozaki - ozaki-n@med.nagoya-u.ac.jp; Shigetoshi Kuroda - skuroda@cc.okayama-u.ac.jp

* Corresponding author

Published: 15 August 2008

Received: 5 August 2008

Behavioral and Brain Functions 2008, 4:37 doi:10.1186/1744-9081-4-37

Accepted: 15 August 2008

This article is available from: <http://www.behavioralandbrainfunctions.com/content/4/1/37>

© 2008 Kishimoto et al; licensee BioMed Central Ltd.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

Background: Frizzled 3 (*Fzd3*) is a receptor required for the Wnt-signaling pathway, which has been implicated in the development of the central nervous system, including synaptogenesis and structural plasticity. We previously found a significant association between the *FZD3* gene and susceptibility to schizophrenia, but subsequent studies showed inconsistent findings. To understand the roles of the *FZD3* gene in psychotic disorders further, it should be useful to examine *FZD3* in patients with methamphetamine psychosis because the clinical features of methamphetamine psychosis are similar to those of schizophrenia.

Methods: Six SNPs of *FZD3*, rs3757888 in the 3' flanking region, rs960914 in the intron 3, rs2241802, a synonymous SNP in the exon5, rs2323019 and rs352203 in the intron 5, and rs880481 in the intron 7, were selected based on the previous schizophrenic studies and analyzed in 188 patients with methamphetamine psychosis and 240 age- and gender-matched controls.

Results: A case-control association analyses revealed that two kinds of *FZD3* haplotypes showed strong associations with methamphetamine psychosis ($p < 0.00001$). Having the G-A-T-G or A-G-C-A haplotype of rs2241802-rs2323019-rs352203-rs880481 was a potent negative risk factor (odds ratios were 0.13 and 0.086, respectively) for methamphetamine psychosis.

Conclusion: Our present and previous findings indicate that genetic variants of the *FZD3* gene affect susceptibility to two analogous but distinct dopamine-related psychoses, endogenous and substance-induced psychosis.