

局していることが明らかになった。

(3) PCP, dizocilpine, methamphetamine および haloperidol の成熟ラット視床の *Lmod2* 発現に与える影響

成熟期視床における *Lmod2* 遺伝子は、PCP と同様に NMDA 受容体を遮断する dizocilpine により、PCP 投与後と同程度の発現増加を示した。間接的な DA アゴニストである methamphetamine (MAP) によっても増加したが、その程度は PCP や dizocilpine より小さかった。一方、強力な D2 型ドーパミン受容体遮断作用を持つ抗精神病薬 haloperidol は、単独で *Lmod2* 発現に有意な影響を及ぼさなかったが、前処置により、PCP 投与 30 分前に処置することにより、PCP の *Lmod2* 遺伝子発現増強作用を部分的に阻害した。

3. *SAP97*²⁾

(1) PCP に対し発達依存的応答を示す遺伝子 *SAP97* のスクリーニング

DNA アレイにより、生後 8 日と 50 日における PCP (5mg/kg) および生理食塩水 (対照群) の投与 60 分後の各遺伝子発現量を比較し、50 日齢で増加指数 1.5 以上の変化を示し、8 日齢では変化を示さない転写産物をスクリーニングした。この結果、VGF, myelin-associated oligodendrocytic basic protein (MOBP), glutamate receptor interacting protein (GRIP) および *SAP97* が候補となり、成熟期における増加率が大きい *SAP97* を今回の解析対象とした。*SAP97* 遺伝子からは少なくとも 2 種のスプライシングバリエントが転写され、クローニングした cDNA 長の違いにより、「short form (short)」および「long form (long)」と名付けた。双方とも、L27、3 つの PDZ、SH3、および GK の各ド

メインをもつタンパク質をコードすると推測された。

RT-PCR を用いた定量的解析から、PCP 投与後の *SAP97* mRNA の short および long は、成熟期に対照群のそれぞれ 169%・138% に達するのに対し、幼若期では 102%・112% にとどまり、両時期間の増加率の差は統計的に有意であることがわかった。

(2) PCP または MAP 投与成熟ラット大脳親皮質における *SAP97* mRNA 発現の時間的変化

PCP 投与 (5 mg/kg, s.c.) 成熟ラット (50 日齢) の大脳親皮質において short および long *SAP97* mRNA の発現量が 1 時間後に有意に増加したが、2-24 時間後では生理食塩水投与対照群に比べて変化は見られなかった。これに対して、MAP 投与 (4.8 mg/kg, s.c.) ラットの 大脳親皮質では、*SAP97* mRNA の発現量は short・long とともに、いずれの時間においても有意な変化を示さなかった (データ省略)。

(3) 異なる用量の PCP による成熟ラット大脳親皮質 *SAP97* mRNA 発現の変化

PCP 投与成熟ラット (50 日齢) における大脳親皮質 short および long *SAP97* mRNA 発現量の平均値は、10mg/kg の方が 5mg/kg より高かったが、両群間に統計的有意差認められなかった。

(4) Dizocilpine, cocaine, pentobarbital, SCH23390 および haloperidol の成熟ラット大脳親皮質の *SAP97* mRNA 発現に与える影響

成熟期ラットに NMDA 受容体の選択的な非競合的遮断薬 dizocilpine (0.5-1.0mg/kg) を投与した 1 時間後においては、大脳新皮質 short および long *SAP97* mRNA は著明に増加したが、間接的ドーパミン作動薬 cocaine (30 mg/kg)、GABAA 受容体作動薬の pentobarbital (40 mg/kg)、D1 型選択的 DA 受容体遮断薬

の SCH23390 (0.5 mg/kg)、および D2 型優位の DA 受容体遮断薬 haloperidol (1 mg/kg) はいずれも short・long *SAP97* mRNA の発現量に有意な影響を与えなかった。

(5) PCP による成熟ラット大脳親皮質 *SAP97* mRNA 発現の増加に対する haloperidol 前処置の影響

成熟ラットにおいて、PCP 投与 30 分前に haloperidol (1 mg/kg, i.p.) を前処置しても、PCP による short および long *SAP97* mRNA の増加は影響を受けなかった。

D. 考察

本研究より、ラット大脳新皮質および視床において、PCP が成熟期に発現を誘導するが新生仔期には発現を変化させない遺伝子が存在することが初めて明らかになった。この結果は、研究目的で述べた、精神異常発現薬に応答する神経回路（情報処理システム）の中に、一定の発達期に成熟するものがあるという仮説をさらに支持しているとともに、その回路で作動する分子カスケードの構成因子群の手がかりを与えている。また、成熟期のラットあるいはマウスの大脳新皮質または視床において、*CCNI* や *Lmod2* の発現が、統合失調症様症状を引き起こす乱用薬物により、著明に増加することも本研究が最初の報告である。

1. *CCNI*⁴⁾

CCNI はマウス 3T3 fibroblasts およびヒト umbilical vein endothelial cells で同定され、血清および血清成長因子により急速かつ一過性に発現誘導されることが知られていた。本遺伝子は、*CCNI-6* からなる、*CCN* 遺伝子ファミリーのメンバーで、細胞外マトリックス蛋白に共通するドメインを持つ、

細胞外分泌性のヘパリン結合蛋白をコードしている。今回の実験で、哺乳類大脳新皮質の *CCNI* の基礎的発現が非常に低レベルであり、最初期遺伝子としての性質をもつ結果が得られた点は、従来の報告と矛盾しない。

成熟期ラットの大脳新皮質で、PCP だけでなくより選択的な NMDA 受容体遮断薬の dizocilpine によって *CCNI* の発現誘導が見られたことから、この発現誘導には NMDA 受容体を介するグルタミン酸伝達の低下が関与することが示唆される。一方、ドーパミン作動薬 MAP も *CCNI* mRNA を増加させ、NMDA 受容体遮断薬が大脳新皮質のドーパミン放出を上昇させるため、*CCNI* の発現誘導がドーパミン伝達の亢進によってもたらされた可能性も考えられる。ただし、大脳新皮質の c-fos は PCP、dizocilpine、および MAP の投与後共通して発現量が著明に増加するが、そのメカニズムは NMDA 受容体遮断薬とドーパミン作動薬では異なることを考え合わせると、*CCNI* の発現も同様に、複数の分子カスケードによって独立に影響を受ける可能性を否定できず、さらに検討が必要である、

PCP に対する *CCNI* の応答が、生後発達に伴って変化する機序は未だ不明である。上記の薬理的性質を考慮すると、NMDA 受容体の脳内分布や、ドーパミン作動性シナプスの機能が、発達期によって異なることとの関連が注目される。

大脳親皮質の *CCNI* は、PCP、dizocilpine、MAP いずれの投与によっても発現が増加することから、依存形成や易再発性の統合失調症型精神病状態の分子基盤に関係すると推測される。しかし、*CCNI* の哺乳類脳における研究はほとんど行われておらず、そのためには *CCNI* 発現の大脳新皮質における増加の機能

的・病態生理学的な意義の検討が不可欠である。最近、種々の細胞において、*CCN1* が $\alpha_6\beta_1$, $\alpha_v\beta_2$, $\alpha_{III}\beta_3$, $\alpha_M\beta_2$ and $\alpha_v\beta_5$ などのインテグリン類に結合することが明らかになり、細胞の分裂、接着、移動、増殖などで生理的役割を果たすことが示唆されている。脳のインテグリンは、神経の分化、移動、ガイダンス、長期増強などへの関与が指摘されていることから、乱用薬物による大脳親皮質の *CCN1* の変化は、特定の神経回路の改変、再構築などを引き起こすことにより依存形成や精神病状態の発症・再燃につながる可能性がある。このような視点から見ると、本分担研究者らが、PCP、MAP、コカインなどの投与ラットの前頭前野で、別の分泌性の細胞間マトリックス蛋白である tissue type plasminogen activator (tPA) 遺伝子の発現増加を見出し、他の研究グループが tPA は乱用薬物を渴望する現象と関係する実験結果を得ていることと、今回の所見との関連に興味をもたれる。また、*CCN1* を介する海馬の神経細胞死のシグナルカスケードが示唆されており、*CCN1* の変化は PCP や MAP による神経細胞障害の手がかりになるかもしれない。

2. *Lmod2*¹³⁾

Lmod2 と同じく Tmod ファミリー⁷⁾ に属する *Tmod1* および *Tmod2* の視床の mRNA や、心筋の *Lmod2* mRNA は PCP によって発現変化を受けないことから、*Lmod2* の PCP による発現誘導は非特異的反応ではないと考えられる。この応答は、乱用薬物による精神病状態や依存形成のモデルとされる動物の異常行動が出現するようになる臨界期以降に (研究目的の項を参照)、視床の特定の核群に局限して見られるため、*Lmod2* は統合

失調症類似の精神症状または依存形成に密接に関係する、神経回路 (情報処理系) 内の分子カスケードを構成する可能性がある。視床 *Lmod2* mRNA が、PCP・dizocilpine などの NMDA 受容体遮断や MAP のような統合失調症様異常惹起薬によっても増加し、ketamine、dizocilpine、あるいは MAP 投与後に脳の活動を反映する 2-deoxyglucose 代謝の異常が見出される脳部位と^{4,5)}、PCP により *Lmod2* が発現誘導される部位が類似している点は、上記の仮説と矛盾しない。

視床 *Lmod2* の PCP に対する発達依存的応答のメカニズムは不明であるが、*Lmod2* の発現誘導が NMDA 受容体遮断薬やドーパミン作動薬で引き起こされることは、NMDA 受容体やドーパミン伝達系の生後発達との関連を示唆している。実際に、NMDA 受容体各サブユニットの分布パターン²⁷⁾ は、PCP による行動異常の臨界期頃に成熟期に近づき、脳内ドーパミン系の機能も生後発達を遂げる¹⁷⁾。

一方、視床前核群および外側核群にほぼ局限した *Lmod2* 遺伝子の特徴的な分布・応答パターンは、³H] muscimol を用いて検出した GABA_A 受容体の分布と類似している¹⁵⁾。興味深いことに、GABA_A 受容体への結合能は、生後 10 日から 21 日にかけて増加していくという報告がある²⁸⁾。また、GABA_A 受容体のサブユニットの構成が生後発達に伴って変化し、視床前核群および外側核群では $\alpha 1$ サブユニットが増加することが指摘されている¹⁰⁾。したがって、PCP による *Lmod2* 遺伝子の発現誘導に、GABA_A 受容体 $\alpha 1$ サブユニットが関与しており、NMDA 受容体遮断薬やドーパミン作動薬による脳の活動性異常に、*Lmod2* 遺伝子およびコード蛋白や、これらと GABA との相互作用が関係している可能性がある。

Lmod2 は、アクチンフィラメントの先端に結合するアクチンキャッピング蛋白をコードする tropomodulin ファミリーの一つである²⁷。本研究でもマウスで報告されており、トロポミオシン結合ドメイン、ロイシンリッチリピート、ポリプロリンモチーフを含んでいた。他の Tmod と比較すると、C 末端に、Src-homology 3 (SH3) と相互作用する可能性のあるポリプロリンモチーフを持つことから、シナプスの可塑性に関連する可能性がある²¹。さらに、PSORT プログラムでは核内蛋白である可能性が指摘され、核局在シグナルも有することより、核内で他の遺伝子発現を調節する蛋白として機能し、乱用薬物による依存形成・精神病状態などに伴う遺伝子発現の変化において重要な役割を果たしている可能性がある⁶。

以上のように、今年度の結果は *Lmod2* および本遺伝子または蛋白質を構成員とする分子カスケードや、*Lmod2* を発現する特定の視床核群が、乱用薬物が引き起こす精神障害に深く関与することを示唆している。この視点と一致して、ヒトを対象とした脳機能の画像解析研究においては、覚醒剤依存²²、コカイン依存²⁶、ニコチン依存¹等に関係する脳部位のひとつとして視床が含まれることが指摘されている。実験動物でも、コカイン²⁰、モルヒネ³を初め、乱用の対象となる薬物に対する報酬効果増強・嗜好性などの依存形成と密接に関係する脳部位の中に視床が含まれている。

今後は、ヒトゲノム解析により *Lmod2* と薬物依存症との関連をの検討するとともに、本遺伝子のノックアウト・ノックダウン・過剰発現などの操作を行ったマウスや細胞

を用いて *Lmod2* と脳神経機能や行動との関連性を調べ、*Lmod2* の薬物依存に対する診断法や予防・治療法の開発における意義を明らかにしたい。

3. *SAP97*

SAP97 mRNA の発現誘導は、PCP が引き起こす DA 伝達亢進と関係する可能性もあるが、MAP、コカイン等の DA 作動薬が発現に影響せず、PCP 誘発性の *SAP97* 遺伝子応答が D2DA 受容体遮断薬では抑制されない点は、この可能性は支持されない。一方、本実験で、NMDA 受容体選択的遮断薬の dizocilpine が PCP と同様の *SAP97* mRNA の増加作用をもち、(i) *SAP97* がシナプスの足場タンパクとして、NMDA 受容体 GluN2A および GluN2B サブユニットと結合する²⁾、(ii) この 2 つのサブユニットの脳内分布が発達に伴って著しく変化し臨界期頃に成熟期のパターンに近づく¹⁵⁾、等の報告があることから、*SAP97* 遺伝子の発達依存的応答と、発達に伴う NMDA 受容体の変化との関連が示唆される。*SAP97* は AMPA・カイニン酸型グルタミン酸受容体と結合することも知られているため²⁾、これらの受容体と NMDA 受容体相互作用が *SAP97* の応答を調節している機序も考えられる。

Linden ら⁶⁾は、本研究に用いた用量よりはるかに大量で神経細胞変性を生じさせるレベルの PCP (15 mg/kg) と dizocilpine (5 mg/kg) が投与 4 時間後に *SAP97* mRNA が内嗅皮質で増加し、新皮質では変化しないことを報告した。こうした異常の発現は本実験より遅く、観察される脳部位も一致しないが、投与薬物の用量より、本実験における *SAP97* mRNA の変化が統合失調症様症状のモデルとしての異常行動と関係するのとは異なり、神経変性に関係していると推測される。

統合失調症患者の死後脳では、(a)SAP97タンパクが前頭前野では非神経精神疾患対照群に比して低下しているが海馬では変化がない¹⁴⁾、(b)前頭前野のSAP97 mRNA 発現量には差が見られない¹⁾、等の所見が報告され、代表的抗精神病薬のhaloperidolを慢性投与したラットの脳ではSAP97タンパクの発現が変化しないこと¹⁴⁾から、前頭前野のSAP97タンパクが統合失調症の病態に関与する可能性が指摘されている。また、私たちが最近ヒト血液から調整したゲノム解析を行ったところ、SAP97遺伝子のSNP(一塩基多型)あるいはハプロタイプが統合失調症と相関している結果が得られた¹²⁾。

以上の研究結果と、本研究で、PCPが引き起こすSAP97 mRNA 発現量の上昇にhaloperidolが影響しない点を考え合わせると、SAP97は乱用薬物で生じる統合失調症様精神病状態の、抗精神病薬抵抗性症状の発症に関与する分子カスケードに含まれる可能性がある。Fingerprintingにおいて、PCPへの発達依存的応答が示唆された、VGF³⁾、MOBP⁷⁾、およびGRIP¹⁾のmRNAまたはタンパクも、それぞれ精神病前駆症状をもつ患者の脳脊髄液、薬物依存の病歴をもつ統合失調症患者の背外側前頭前野白質、統合失調症患者の背外側前頭前野および後頭葉で変化が認められており、薬物依存の病態や発症における役割やそのSAP97との関連が注目される。

E. 結論

3年間の本研究において、ラット大脳新皮質から、PCPに対して発達依存的応答を示す遺伝子としてCCN1、Lmod2およびSAP97を検出した。

CCN1は、新生仔期にはPCP投与によっても発現変化が見られないが、成熟期にはPCP、MAPおよびdizocipineなどの薬物により発現が著明に増加することがわかり、乱用されているNMDA受容体遮断薬およびDA作動薬が引き起こす易再発性精神病状態や依存症に関与する分子の候補となることが示唆された。統合失調症様の陽性・陰性症状の両方に関与する可能性があるが、この点を明らかにするには、さらに薬理的な解析が必要である。

Lmod2は、成熟ラットにおいてPCP以外の依存性薬物のdizocipineやMAPによっても異常な発現が誘導され、DA作動薬MAPによる増加の方が小さく、PCPによる発現誘導は抗精神病薬によって部分的にしか抑制されないため、統合失調症様の陽性・陰性双方の症状群の発症に関与すると推測された。また、基礎的発現およびPCPによる発現変化が視床の前核群を中心とした限局した部位に見られることから、薬物依存に関与する視床内の神経回路に含まれる分子カスケードを構成する可能性が示唆された。したがって、Lmod2は薬物依存に関与する視床の神経回路や細胞のキー分子あるいはマーカーとして病態解析に役立つと考えられる。

SAP97 mRNAは、PCPと同様にNMDA型グルタミン酸受容体遮断薬であり、統合失調症様の陰性・陽性双方の症状を引き起こすdizocipineでも発現増加が引き起こされたが、統合失調症様の陽性症状を引き起こすDA受容体作動薬では有意な影響を受けず、本症の陽性症状を改善する抗精神病薬によって、PCP誘発性の増加が抑制されなかった。以上の結果から、SAP97は乱用薬物が惹起する統合失調症様の陰性症状の発症に関与する可能性が示唆された。

これらの遺伝子について、ヒトゲノムにおける薬物依存との関連解析や、遺伝子改変動物等を使った脳機能・行動との関係の検討により、薬物依存に対する新しい診断・治療・予防法の開発につながる事が期待される

[参考文献]

1. Dracheva, S., McGurk, S.R. and Haroutunian, V.: mRNA expression of AMPA receptors and AMPA receptor binding proteins in the cerebral cortex of elderly schizophrenics. *J. Neurosci. Res.* 79, 868-878, 2005.
2. Hiraoka S., Kajii Y., Kuroda Y. et al.: The development- and phencyclidine- regulated induction of synapse-associated protein-97 gene in the rat neocortex. *Eur Neuropsychopharmacol*, 20: 176-186, 2010.
3. Huang J.T., Leweke F.M., Tsang T.M., et al.: CSF metabolic and proteomic profiles in patients prodromal for psychosis. *PLoS One.* 2:e756, 2007.
4. Ito T., Hiraoka S., Kuroda Y., et al.: Effects of schizophrenomimetics on the expression of the CCN1 (CYR 61) gene encoding a matricellular protein in the infant and adult neocortex of the mouse and rat. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 10, 717-725, 2007.
5. Kajii Y., Muraoka S., Hiraoka S., et al.: A developmentally regulated and psychostimulant-inducible novel rat gene *mrt1* encoding PDZ-PX proteins isolated in the neocortex. *Molecular Psychiatry* 8, 434-444, 2003.
6. Linden, A.M., Vasanen, J., Storvik, M., et al.: Uncompetitive antagonists of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors alter the mRNA expression of proteins associated with the NMDA receptor complex. *Pharmacol. Toxicol.* 88, 98-105, 2001.
7. Mitkus S.N., Hyde T.M., Vakkalanka R., et al.: Expression of oligodendrocyte-associated genes in dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 98:129-138, 2008.
8. 西川 徹: 統合失調症の分子薬理的解析—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— *脳* 21, 8: 9-15, 2005.
9. Nishikawa T., Umino A., Kashiwa A., et al.: Stimulant-induced behavioral sensitization and cerebral neurotransmission. In: **Toru M** (Eds.), *Neurotransmitters in neuronal plasticity and psychiatric disorders* (pp. 53-62). Tokyo: Excerpta Medica, 1993.
10. Paus T., Keshavan M. and Giedd J.N.: Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci.* 9:947-957, 2008.
11. Sato D., Umino A., Kaneda K., et al.: Developmental changes in distribution patterns of phencyclidine-induced c-Fos in rat forebrain. *Neuroscience Letters* 239, 21-24, 1997.
12. Sato, J., Shimazu, D., Yamamoto, N., et al.: An association analysis of synapse-associated protein 97 (SAP97) gene in schizophrenia. *J. Neural Transm.* 115, 1355-1365, 2008.
13. Takebayashi H., Yamamoto N., Umino A., et al.: Developmentally-regulated and thalamus-selective induction of *leiomodin 2* gene by a schizophrenomimetic, phencyclidine, in the rat. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 12:

1111-1126, 2009.

14. Toyooka, K., Iritani, S., Makifuchi, T., et al.: Selective reduction of a PDZ protein, SAP97, in the prefrontal cortex of patients with chronic schizophrenia. *J. Neurochem.* **83**, 797-806, 2002.
15. Watanabe M., Inoue Y., Sakimura K., et al.: Developmental changes in distribution of NMDA receptor channel subunit mRNAs. *Neuroreport* **3**, 1138-1140, 1992.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

[原著]

1. Kaneko Y, Kashiwa A, Ito T, Ishii S, Umino A, Nishikawa T. Selective serotonin reuptake inhibitors, fluoxetine and paroxetine, attenuate the expression of the established behavioral sensitization induced by methamphetamine. *Neuropsychopharmacol.* **32**: 658-664, 2007.
2. Takeuchi T, Furuta K, Hirasawa T, Masaki H, Yukizane T, Atsuta H, Nishikawa T. Perospirone in the treatment of patients with delirium. *Psychiatry Clin Neurosci.* **61**: 67-70, 2007.
3. Ito T, Hiraoka, S, Kuroda Y, Ishii S, Umino A, Kashiwa A, Yamamoto N, Kurumaji A, Nishikawa T. Effects of schizophrenomimetics on the expression of CCN1 (CYR 61) gene encoding a matricellular protein in the infant and adult neocortex of the mouse and rat. *Int J Neuropsychopharmacol.* **717-725**, 2007.
4. Fujihira T, Kanematsu S, Umino A, Yamamoto N, Nishikawa T. Selective increase in the extracellular e D-serine contents by D-cycloserine in the rat medial frontal cortex. *Neurochem. Int.* **51**:233-236, 2007.
5. Numachi Y, Yoshida S, Yamashita M, Fujiyama K, Toda T, Matsuoka H, Kajii Y, Nishikawa T. Altered EphA5 mRNA expression in rat brain with a single methamphetamine treatment. *Neurosci. Lett.* **424**:116-121, 2007.
6. 熱田英範, 横溝美緒, 筒井啓太, 柏 淳, 車地暁生, 西川徹. Imipramine によって音楽性幻聴が生じた反復性うつ病の 1 症例. *精神科.* **10**:518-523, 2007.
7. Kurumaji A, Ito T, Ishii S, Nishikawa T. Effects of FG7142 and immobilization stress on the gene expression in the neocortex of mice. *Neurosci Res.* **62**: 155-159, 2008.
8. Sato J, Shimazu D, Yamamoto N, Nishikawa T. An association analysis of synapse-associated protein 97 (SAP97) gene in schizophrenia. *J Neural Transm.* **115**:1355-1365, 2008.
9. Yamamoto N, Tsutsui, K, Yamamoto M, Arakaki H, Kurumaji A, Nishikawa T: Sliding doors (but not with beans or tofu). *Lancet* **372(9651)**: 1782, 2008.
10. Nagase Y, Uchiyam M, Kaneita Y, Li L, Kaji T, Takahashi S, Konno M, Mishima K, Nishikawa T, Ohida T. Coping strategies and their correlates with depression in the Japanese general population. *Psychiatry Research* **168**: 57-66, 2009.
11. Takebayashi H, Yamamoto N, Umino A,

- Nishikawa T. Developmentally-regulated and thalamus-selective induction of *leiomodin 2* gene by a schizophrenomimetic, phencyclidine, in the rat. *Int J Neuropsychopharmacol* 12: 1111-1126, 2009.
12. Hattori E, Toyota T, Ishitsuka Y, Iwayama Y, Yamada K, Ujike H, Morita Y, Kodama M, Nakata K, Minabe Y, Nakamura K, Iwata Y, Takei N, Mori N, Naitoh H, Yamanouchi Y, Iwata N, Ozaki N, Kato T, Nishikawa T, Kashiwa A, Suzuki M, Shioe K, Shinohara M, Hirano M, Nanko S, Akahane A, Ueno M, Kaneko N, Watanabe Y, Someya T, Hashimoto K, Iyo M, Itokawa M, Arai M, Nankai M, Inada T, Yoshida S, Kunugi H, Nakamura M, Iijima Y, Okazaki Y, Higuchi T, Yoshikawa T. Preliminary genome-wide association study of bipolar disorder in the Japanese population. *Am J Med Genet Part B (Neuropsychiatr Genet)* 150B: 1110-1117, 2009.
13. Hiraoka S, Kajii Y, Kuroda Y, Umino A, Nishikawa T. The development- and phencyclidine- regulated induction of synapse-associated protein-97 gene in the rat neocortex. *Eur Neuropsychopharmacol*, 20: 176-186, 2010.
14. Shioiri A, Kurumaji A, Takeuchi T, Matsuda H, Arai H, Nishikawa T. White matter abnormalities as a risk factor for postoperative delirium revealed by diffusion tensor imaging. *Am J Geriatric Psychiatry*, in press.
15. Okamoto N, Nakai T, Sakamoto K, Nagafusa Y, Higuchi T, Nishikawa T. Rapid antidepressant effect of ketamine anesthesia during electroconvulsive therapy of treatment-resistant depression: comparing ketamine and propofol anesthesia. *J ECT*, in press.
- [総説]
1. 正木秀和, 西川 徹. 統合失調症の治療薬開発研究: 特集「新しい時代の統合失調症—研究から治療へ—」. *臨床精神医学*. 36-1:43-51, 2007.
 2. 柏 淳, 金子雄二郎, 伊藤 卓, 石井澄和, 海野麻未, 西川徹. 統合失調症の薬理学再発防止への展望—セロトニン作動性薬物による逆耐性消失から—. *脳と精神の医学*. 18(3):197-203, 2007.
 3. 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「D-アミノ酸制御システムのニューロバイオロジー」. *生化学*. 80: 267-276, 2008.
 4. 西川 徹. 精神科薬物療法における将来展望—基礎的観点から— 諏訪・佐野メモリアルシンポジウム—抗精神病薬 50 年を振り返る— *臨床精神薬理*. 11:547-558, 2008.
 5. 西川 徹. 統合失調症の分子薬理学的解析. 「連載: 統合失調症の脳科学最前線—第 4 回—」 *Schizophrenia Frontier*. 9: 65-69, 2008.
 6. 西川 徹. 動物モデルを用いた統合失調症の病態進行・難治化に関与する分子の検索. *脳と精神の医学*. 19: 21-29, 2008.
 7. 竹内 崇, 西川 徹. 新規抗精神病薬 quetiapine の薬理作用メカニズムについて—D2 以外の受容体に対する作用を中心に—. *臨床精神薬理* 11 : 921-928, 2008

8. 西川 徹. 統合失調症の病態と治療—脳科学の進歩により統合失調症はどこまで解明されたか—, 郡山精神医療 23: 27-70, 2008.
9. 西川 徹. 統合失調症とグルタミン酸伝達系. 精神神経学雑誌. 111: 859-867, 2009.
10. 西川 徹. Critical period. 特集1「統合失調症は神経発達障害か、神経変性疾患か?」. 脳 21 12: 185-190, 2009.
11. 西川 徹.. D-セリンの脳機能の関与. 特集「D-アミノ酸の科学」. BIOINDUSTRY. 27: 13-20, 2010.
5. 西川 徹 . 分子神経科学の視点から. 統合失調症 生物学的背景 『精神医学対話』 (松下正明, 加藤 敏, 神庭重信 編集) . pp. 412-435, 弘文堂, 東京, 2008.
6. 竹内 崇, 西川 徹. 69 抑うつ(うつ病). 病気・病態・重傷度からみた疾患別看護過程 (井上智子, 佐藤千史 編集) . pp.1288-1300, 医学書院, 東京, 2008.

2. 学会発表

[特別講演, シンポジウム]

[著書]

1. Nishikawa T. A systematic approach to the brain d-serine system. Fujii N, Homma H, Bruecker H, Fisher GH, Konno R (eds.) A New Frontier in Amino Acid and Protein Research. Nova Science Publishers, New York, pp. 151-167, 2007.
2. 貫名信行, 西川 徹 . 脳神経疾病研究の成果と課題. 実験医学増刊『脳神経疾患の分子病態と治療への展開』(貫名信行, 西川 徹 編集) . 25:1914-1922, 羊土社, 東京, 2007.
3. 山本直樹, 黒田安計, 西川 徹. ドーパミン・興奮性アミノ酸仮説 - 3.原因と病態モデル - I . 統合失調症の概念 - 統合失調症の治療-臨床と基礎_ . p38-54, 朝倉書店, 東京, 2007.
4. 西川 徹. 2 ストレスに対する生体の応答, 2.7 発達, ストレスの科学と健康. p88-93, 二木鋭雄編著. 共立出版株式会社, 東京, 2007
1. 西川 徹. 統合失調症の分子機序への発達神経薬理的アプローチ: こころの障害を分子から解く — 新たなアプローチで理解するこころの問題 —. 第 27 回日本医学総会 (いのち ひと 夢). 大阪, 2007 年 4 月 7 日.
2. 西川 徹. 動物モデルを用いた統合失調症の病態進行と難治化に関する分子の検索. シンポジウム 1 統合失調症の病態進行・難治化と動物モデル 第 29 回日本生物学的精神医学会, 第 37 回日本神経薬理学会 合同年会, 札幌, 2007 年 7 月 11 日.
3. 西川 徹. 抗精神病薬の D2 受容体以外の作用メカニズム. ランチョンセミナー6 第 29 回日本生物学的精神医学会. 第 37 回日本神経薬理学会 合同年会, 札幌, 2007 年 7 月 12 日.
4. 西川 徹. 精神科薬物療法における将来展望-基礎的観点から. 抗精神病薬 50 年を振り返る—諏訪・佐野メモリアルシンポジウム—, 札幌, 2007 年 7 月 14 日.
5. 西川 徹. 「薬理的モデルを用いた統合失調症の分子病態の解析」. 特定領域研究『統合脳』夏のワークショップ, 病態脳シンポジウム, 札幌, 2007 年 8 月 21 日.

6. 西川 徹. 統合失調症の病態と治療—脳科学の進歩により統合失調症はどこまで解明されたか?—, 針生ヶ丘病院夏期特別講義, 郡山, 2007年8月30日.
7. 西川 徹. 脳内D-セリンの代謝・機能と精神神経疾患. 疾患酵素学研究の最前線と新展開, 徳島, 2007年9月6日.
8. 西川 徹. 統合失調症の分子病態と薬物療法. 創薬薬理フォーラム 第15回シンポジウム, 東京, 2007年9月20日.
9. 西川 徹. 統合失調症の病因論. 第17回地域精神保健講座、東京, 2007年11月30日
10. 西川 徹. Molecular and cellular mechanisms of extracellular release of cerebral D-serine in the rat. 第30回日本分子生物学会年会, 第80回日本生化学会大会 合同大会, 横浜, 2007年12月11日.
11. 西川 徹. 統合失調症はなぜ思春期以降に発症するのか. 文部科学省特定領域研究「統合脳」5領域冬の公開シンポジウム, 合同領域班会議, 東京, 2007年12月22日.
12. 西川 徹. 統合失調症の分子病態. 福井大学医学部特別講義, 福井, 2008年1月28日.
13. 西川 徹. 脳のD-セリンと統合失調症. 福井大学医学部セミナー, 福井, 2008年1月28日.
14. 西川 徹. 抗精神病薬のD2受容体以外の作用と統合失調症状との関連. 第10回新潟統合失調症研究会, 新潟, 2008年2月5日.
15. 西川 徹. 新規抗精神病薬の薬理作用メカニズムについて—D2以外の受容体に対する作用を中心に—. 第3回日本統合失調症学会 ランチョンセミナー, 東京, 2008年3月15日.
16. 西川 徹. 統合失調症の新しい治療法開発の可能性と展望 第55回今堀フォーラム『統合失調症治療薬の創薬を考える』, 東京, 2008年5月7日.
17. 西川 徹. 統合失調症とグルタミン酸伝達系 第104回日本精神神経学会 教育講演, 東京, 2008年5月30日.
18. Nishikawa T. NMDA receptor dysfunction in schizophrenia: the possible involvement of D-serine system, “NMDA Receptor and Molecular Pathology of Schizophrenia” Joint symposium with the Japanese Society of Neuropsychopharmacology, 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of JSBP, Toyama, 9.12, 2008
19. Nishikawa T. NMDA receptor-D-serine system targeted treatment development for schizophrenia, “Drug development for schizophrenia” Translational Research in Neurochemistry, 51st Annual Meeting of JSNC, Toyama, 9.12, 2008
20. 西川 徹, 海野麻未, 小柄 渚, 嶋津 奈, 小方茂弘, 白久博史, 窪田哲朗, 仙波禮治, 山本直樹 D-セリン含有細胞に関する研究. ミニシンポジウム「脳内D-セリン」第4回D-アミノ酸研究会, 名古屋, 2008年9月19日.
21. 西川 徹. 統合失調症における情報処理障害の分子科学的理解は可能か 第15回九州大学 こころと脳のセミナー, 福岡, 2008年10月4日.
22. 西川 徹. 哺乳類で機能しているD-アミノ酸—D-セリンと脳疾患—, 第15回血液

- の分子病態研究会、京都、2008年10月10日
23. Nishikawa T. Dysfunction of NMDA receptor-D-serine system and schizophrenia, Symposium “Disturbed glutamate neurotransmission in schizophrenia as a target for development of novel antipsychotics”, 13th Pacific Rim College of Psychiatrists Scientific Meeting, Tokyo, 11.1, 2008
 24. 西川 徹. セロトニン神経と精神行動, 第14回「性と生殖」公開シンポジウム「セロトニンと人間」, 東京, 2008年11月8日.
 25. 西川 徹. 統合失調症の分子メカニズムへのアプローチ—新しい治療法の開発を目指して— 大会記念講演 日本青年心理学会第16回大会, 横浜, 2008年11月9日.
 26. 西川 徹. 薬物依存の発達による変化から見た快・不快情動生成機構の障害 平成20年度生理学研究所研究会「感覚刺激・薬物による快・不快情動生成機構とその破綻」, 岡崎, 2008年11月27日.
 27. 西川 徹. 統合失調症の病因論, 第18回地域精神保健学講座, 東京, 2008年11月28日.
 28. 西川 徹. NMDA受容体-D-セリン系に作用する既認可薬の難治性精神神経症状治療への応用, 第二回創薬シンポジウム—温故知新創薬研究への挑戦—, 熊本, 2008年12月18日.
 29. 西川 徹. Critical period, シンポジウム「統合失調症は神経発達障害か、神経変性疾患か？」第4回統合失調症学会, 大阪, 2009年1月30日
 30. 西川 徹.. グルタミン酸伝達系からみた統合失調症の病態と治療薬開発. 特別講演 ジプレキサ米子学術講演会, 鳥取, 2009年4月10日.
 31. 西川 徹. 脳のはたらきとところの病. 第12回市民フォーラム—医学講座とピアノ演奏会—, 東京医科歯科大学ピアノの会. 東京, 2009年6月13日.
 32. 西川 徹. 新しい抗精神病薬開発戦略とその現状. 特別講演 第12回東北臨床精神薬理研究会. 仙台, 2009年7月18日.
 33. 西川 徹. 神経発達から見た統合失調症—思春期発症の分子機構—. 教育講演 第105回日本精神神経学会学術総会, 神戸, 2009年8月23日.
 34. 西川 徹. NMDA受容体-D-セリン系を標的とした新規統合失調症治療薬の開発. 第19回日本臨床精神神経薬理学会、第39回日本神経精神薬理学会合同年会, 京都, 2009年11月13日.
 35. 西川 徹. 統合失調症の病因論. 第19回地域精神保健講座, クボタ心理福祉研究所, 東京, 2009年11月27日.
 36. 西川 徹. 抗精神病薬はなぜ効くのか. 特別講演 第24回皮膚科心身医学研究会, 東京, 2010年2月14日
- [国際学会]
1. Kaneko Y, Kashiwa A, Ito T, Ishii S, Umino A, Nishikawa T. 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.

2. Kurumaji A, Ito T, Ishii S, Nishikawa T, The postnatal development of stress-responsive molecular system in the hippocampus of mice. World Federation of Society of Biological Psychiatry 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of JSBP. Toyama, September 11-13, 2008.
 3. Shioiri A, Kurumaji A, Takeuchi T, Matsuda H, Arai H, Nishikawa T. White matter abnormalities as a risk factor of postoperative delirium revealed by DTI. World Federation of Society of Biological Psychiatry 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of JSBP. Toyama, September 11-13, 2008.
 4. Oshima K, Okimura T, Yukizane T, Yasumi K, Iwawaki A, Nishikawa T, Hanamura S. Japanese version of bonn scale for the assessment of basic symptoms, its reliability and its validity. The 14th World Congress of Psychiatry. Prague, (Czech Republic) September 23, 2008.
 5. Yamamoto N, Sato J, Shimazu D, Nishikawa T. An association study on synapse-associated protein 97 (SAP97) gene in schizophrenia. XVIth World Congress on Psychiatric Genetics. Osaka Japan, October 14, 2008.
 6. Nishikawa T, Yamamoto N, Umino A, Kanematsu S, Fujihira T, Iwama H, Shimadu D, Hashimoto A, Kurumaji A. Regulation of extracellular D-Serine contents in the rat brain, The 1st International Conference of D-Amino Acid Research, Awaji, July 1, 2009.
 7. Yamamoto N, Taniguchi G, Umino M, Umino A, Nishikawa T: Expression and characterization of D-serine-regulated genes in the rat cerebral cortex. The 1st International Conference of D-Amino Acid Research, Awaji, July 3, 2009.
- [国内学会]
1. 竹内 崇, 宮本康史, 治徳大介, 川上礼子, 甫母瑞枝, 奥住祥子, 大友康裕, 登坂直規, 行実知昭, 正木秀和, 熱田英範, 嶋津 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103回日本精神神経学会総会, 高知, 2007年5月19日.
 2. 山本直樹, 村岡新一郎, 海野麻未, 西川 徹. ラット脳 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.
9. 吉池卓也, 竹内 崇, 佐々木健至, 石川洋世, 熱田英範, 正木秀和, 行実知昭, 大島一成, 柏 淳, 山本直樹, 車地暁生, 西川 徹. せん妄に対する aripiprazole の使用経験. 第 104 回日本精神神経学会総会, 東京, 2008 年 5 月 29 日.
10. 熱田英範, 車地暁生, 大島一成, 西川 徹. 併用薬 quetiapine の投与中止を契機として発症したセロトニン症候群の一例. 第 104 回日本精神神経学会総会・東京, 2008 年 5 月 30 日.
11. 西川 徹, 海野麻未, 岩間久行, 嶋津 奈, 小方茂弘, 山本直樹, ラット内側前頭葉皮質における組織中・細胞外液中 D-セリン濃度を与える影響, 第 31 回 日本神経科学大会, 東京, 2008 年 7 月 11 日.
12. 山本直樹, 嶋津 奈, 兼松宗太郎, 谷口 豪, 海野麻未, 西川 徹. ラット脳内在性 D-serine 代謝関連遺伝子の発現、局在と発達依存性変化. 第 51 回日本神経化学学会大会, 富山, 2008 年 9 月 13 日.
13. 西川 徹, 小方茂弘, 海野麻未, 白久博史, 山本直樹. 内側前頭葉皮質における Asc-1 阻害薬の細胞外 D-セリン濃度増加作用, 第 38 回日本神経精神薬理学会・第 18 回日本臨床精神神経薬理学会合同年会, 東京, 2008 年 11 月 1 日.
14. 車地暁生, 西川 徹. マウス海馬における新環境ストレスに反応する分子機構の生後発達. 第 52 回日本神経化学学会 (伊香保) 大会, 2009 年 6 月 23 日.
15. 大島一成, 岡泰央, 吉池卓也, 石川洋世, 奥住祥子, 治徳大介, 光定博生, 稲垣美里, 森岡あすか, 正木秀和, 車地暁生, 西川 徹. 難治性のうつ状態を呈する患者に対する外来小集団精神療法の試み. 第 105 回日本精神神経学会学術総会, 神戸, 2009 年 8 月 21 日.
16. 竹内 崇, 石川洋世, 吉池卓也, 藤田宗久, 上里彰仁, 行実知昭, 熱田英範, 西多昌規, 大島一成, 柏 淳, 山本直樹, 車地暁生, 西川 徹. 自殺関連行動により ER センター

- 救急科に入院した患者の抗うつ薬の服薬状況.第 105 回日本精神神経学会学術総会,神戸,2009 年 8 月 22 日.
17. 車地暁生, 大島一成, 行実知昭, 古田光, 正木秀和, 熱田英範, 平沢俊行, 新垣 浩, 寺田 倫, 川上礼子, 吉池卓也, 西多昌規, 藤田宗久, 上里彰仁, 西川 徹. 気分障害入院患者の精神診断学的研究.第 29 回日本精神科診断学会,東京,2009 年 10 月 16 日.
18. 車地暁生, 大島一成, 行実知昭, 古田光, 正木秀和, 熱田英範, 平沢俊行, 新垣 浩, 寺田 倫, 川上礼子, 吉池卓也, 柏 淳, 西川 徹. 気分障害入院患者の退院時における向精神薬に関する研究. 第 19 回日本臨床精神神経薬理学会、第 39 回日本神経精神薬理学会合同年会, 京都,2009 年 11 月 13 日.
19. Yamamoto N, Tsutsui K, Yamamoto M, Arakaki H, Kurumaji A, Nishikawa T: Adult-onset citrullinemia with repeated stereotyped behavior: a pitfall for antiepileptic drug usage. First Meeting of the Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP), 第 19 回日本臨床精神神経薬理学会, 第 39 回日本神経精神薬理学会合同年会,京都,2009 年 11 月 14 日
20. 竹内 崇, 上里彰仁, 藤田宗久, 筒井啓太, 片岡宗子, 白井聖子, 周山祐大, 熱田英範, 西多昌規, 行実知昭, 成島健二, 大島一成, 山本直樹, 車地暁生, 西川 徹. 手術前の精神科介入は術後せん妄の発症予防になりうるか.第 22 回日本総合病院精神医学会総会, 大阪,2009 年 11 月 28 日.
21. 海野真一, 山本直樹, 荒木 誠, 海野麻未, 上里章仁, 車地暁生, 西川 徹. メトアンフェタミンを用いた統合失調症の分子病態への発達薬理学的アプローチ第 5 回日本統合失調症学会, 大阪,2010 年 3 月 27 日
- G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)
1. 特許取得
特許第 4129511 号
発明の名称: 高速液体クロマトグラフィーによるアミノ酸の分析方法
特許取得年月日: 平成 20 年 5 月 30 日
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、西澤大輔¹、小林大輔¹、笠井慎也¹、山本秀子¹、渡部崇²、林田眞和³、小林徹⁴、妹尾栄一⁵、堀達⁶、氏家寛⁷、曾良一郎⁸

(¹ 東京都精神医学総合研究所・精神生物学研究分野、² 静岡刑務所、³ 埼玉医科大学国際医療センター麻酔科、⁴ 新潟大学脳研究所、⁵ 東京都精神医学総合研究所・社会精神医学研究分野、⁶ 長谷川病院、⁷ 岡山大学大学院医歯学総合研究科精神神経病態学分野、⁸ 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、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た。再使用リスク評価尺度に関しては、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)の法務機関などへの応用を図った。また、再飲酒リスク評価尺度ARRS(Alcohol Relapse Risk Scale)を作成し、標準化した。モデル動物を用いた治療薬の探索では、ドーパミントランスポーター欠損マウス、セロトニントランスポーター欠損マウス、ウィーバー・ミュタントマウスなどを用いて、メタンフェタミンやメチルフェニデートの作用機序を解析し、G蛋白質活性型内向き整流性カリウム(GIRK)チャネル阻害能を有する薬物が覚せい剤依存治療薬となる可能性を見出した。また、ヒトゲノム解析により、GIRKチャネルなどが、オピオイド感受性や覚せい剤依存と関連することを見出した。さらに、基礎研究と臨床研究の組み合わせでは、GIRK阻害能を持つ治療薬が投与されていた患者群では、他の患者群と比べて断酒率が向上する傾向を見出した。GIRK阻害能を有する薬物は、依存治療薬として期待できる。

A. 研究目的

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、基礎研究・臨床研究を組み合わせる形で研究を進めた (Fig. 1)。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。

1年目は、研究分担者らが作成して標準化したASI(Addiction Severity Index)日本語版(ASI-J)を刑務所で実施して法務機関におけるASIの有用性を検証すること、および、ドーパミントランスポーター欠損マウスを用いてメチルフェニデートの作用機序を解明することを具体的な目標とした。

2年目は、依存重症度評価尺度としての再飲酒リスク評価尺度ARRS(Alcohol Relapse Risk Scale)が、依存症患者の個人内変動を捉え、処方されている治療薬の効果を検討する上で有用であるかを明らかにすること、および、基礎研究では、

モルヒネやヘロインに代表されるオピオイドに対する感受性の遺伝子メカニズムの解明を具体的な目的とした。

3年目は、モデル動物において薬物依存治療効果が期待された治療薬のヒトにおける効果を、開発した再使用リスク評価尺度を用いて検討し、候補治療薬の有用性を明らかにすることを具体的な目的とした。

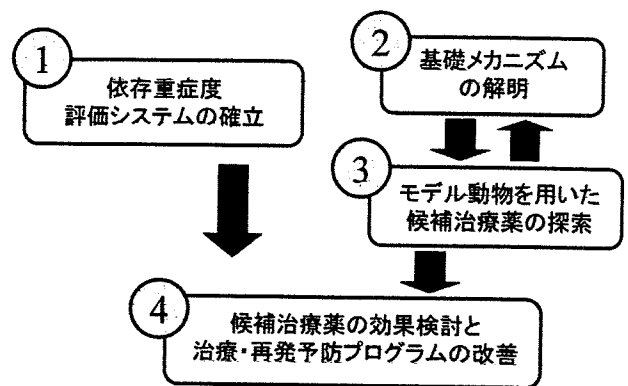


Fig. 1 : 薬物依存治療改善に向けた研究の流れ

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名は病的で辻褄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) マイクロダイアリシス法

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。

3. オピオイド感受性個人差の遺伝子メカニズム

オピオイドシステム関連遺伝子の多型がオピオイド感受性と関連するという作業仮説を立てて、次の3つの具体的な目標を定めて研究を進めた。

1) オピオイドシステム関連遺伝子の多型の同定と、それらの特徴の解明

2) オピオイド感受性個人差をより正確に評価できる条件の構築と、表現型データおよびゲノムDNAの収集

3) 遺伝子多型と表現型データとの関連解明

以下に具体的解明方法を記す。

(1) オピオイドシステム関連遺伝子の多型の同定と、それらの特徴の解明

ミューオピオイド受容体およびGIRKチャネルサブユニット遺伝子について、翻訳領域、非翻訳領域、プロモーター領域における多型を重点的に同定した。同定には、健常者約50名の遺伝子塩基配列解析を行った。次に、これらの多型に関して、連鎖不平衡解析を行い、多型の特徴を明らかにし、以下の相関解析を行う際の多型を選定した。

ATP結合カセットB1トランスポーター（ABCB1）は、オピオイドの薬物動態において重要な役割を果たしている分子である。この遺伝子については、今までに表現型との関連が報告されているT1236C、G2677T/A、C3435Tの3つの多型を選定した。

(2) オピオイド感受性個人差をより正確に評価できる条件の設定と、表現型データおよびゲノムDNAの収集

2-1. 健常者鎮痛：下顎骨切り術におけるオピオイド鎮痛薬（フェンタニル）による導入の前後で、痛覚テストを行い、健常者の鎮痛薬感受性を定量化した。

2-2. 術後鎮痛：下顎骨切り術または開腹手術を受ける患者に対して、患者自らが鎮痛薬

を投与できるポンプ (PCA ポンプ) を用いることで、より適切に術後痛を取り除くとともに、オピオイド感受性個人差を正確に定量化した。

(3) 遺伝子多型と表現型データとの関連解明

上記の被験者より血液または口腔粘膜を採取し、ゲノム DNA を精製した。上記 1 で選定された遺伝子多型を解析し、上記 2 で収集した表現型データとの関連を統計学的に解析した。

4. 薬物条件付け場所嗜好性試験

(1) 実験動物

動物は、生後 9 週齢以降の C57BL/6J 雄性マウス (日本クレア) を使用した。

(2) 化合物

メタンフェタミン (METH) は大日本製薬、フルオキセチンはトクリス、パロキセチンとフルボキサミンはトロントリサーチからそれぞれ購入した。

(3) 行動テスト

マウス用薬物条件付け場所嗜好性試験装置は、株式会社ニューロサイエンス社製のものを使用した。購入後 1 週間以上飼育したマウスを装置に入れ、2 つの部屋の滞在時間を 15 分間測定した。翌日、同様の測定を行った。第 3 日に、20 mg/kg フルオキセチン、20 mg/kg パロキセチン、100 mg/kg フルボキサミンまたは生理食塩水を腹腔内投与し、1 時間後にメタンフェタミン 2 mg/kg を皮下投与し、装置の 1 方の部屋に 50 分間閉じ込めた。第 4 日に、同様にフルオキセチン、パロキセチン、フルボキサミンか生理食塩水を投与した後、1 時間後に生理食塩水を皮下投与して、前日とは違う部屋に 50 分間閉じ込めた。第 5, 6 日に第 3, 4 日と同様の条件付けを行った。第 7 日に、20 mg/kg フルオキセチン、20 mg/kg パロキセチン、100 mg/kg フルボキサミンまたは生理食塩水を腹腔内投与し、1 時間後に生理食塩水を腹腔内投与

して、第 1 日目と同様に各部屋の滞在時間を測定した。薬物条件付けた部屋について、第 2 日目と第 7 日目の滞在時間を比較し (対応のある t 検定)、嗜好性を判定した。マウス群間の比較は繰り返しのある分散分析を行い、下位検定としてフィッシャー PLSD を行った。

5. アフリカツメガエル卵母細胞蛋白質発現実験

(1) 特異的 mRNA の調製

GIRK1, GIRK2, GIRK4 サブユニットの全翻訳領域の塩基配列を PCR 法により増幅し、pSP35T ベクターに挿入した。制限酵素によって線状化させた後、mMESSAGE mMACHINE 生体外転写キットを用いて、それぞれ特異的な mRNA を合成した。

(2) 電気生理学的解析

ステージ V または VI のアフリカツメガエル卵母細胞を卵巣より採取し、バース液に浸けてその後の操作を行った。結合組織を切り分けて卵母細胞を個別にして、GIRK1/GIRK2 または GIRK1/GIRK4 の組み合わせの mRNA を注入した (各サブユニットの量は卵当たり 0.4 ng)。卵母細胞は、0.8 mg/ml コラゲナーゼ処理後にフォリキュール膜を除去し、19°C でバース液中において 2-10 日間保管した。

電気生理学的解析には 2 電極電位クランプ法を用いた。膜電位は -70 mV とし、電極には 3 M KCl を充填した。卵母細胞を 0.05 ml の小さなチャンパーに入れ、高濃度カリウム液 (hK 液: 96 mM KCl, 2 mM NaCl, 1 mM MgCl₂, 1.5 mM CaCl₂, 5 mM HEPES) を 2.5 ml/min で還流した。

(3) 化合物

フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチンはトクリスより、イフェンプロジルは RBI 社よりそれぞれ購入した。これらの試薬は、ジメチルスルフォキシドまたは蒸留水に溶解さ

せ、-30℃で保管した。それぞれの試薬は、実験直前に hK 液で希釈して用いた。

6. 覚せい剤依存と遺伝子多型との関連解析

メタンフェタミン依存患者 208 名 (ICD-10 の F15.2 と 15.5 を満たすもの) と健常者 360 名を対象とした。血液よりゲノム DNA を抽出し、スタンダードな方法でゲノム DNA を抽出し、以後の解析に使用した。GIRK3 サブユニット遺伝子多型 (C1339T) の近傍領域を、プライマー ttggggcaaatggagaagacacgag および ggaccctcccttccatactggtt を用いて増幅し、遺伝子多型を判定した。

(倫理面への配慮)

研究の実施にあたっては、厚生労働・文部科学・経済産業省合同の「ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守した。下記の項目の倫理的配慮を適切に行うために、研究実施計画書を作成し、共同研究機関の各倫理委員会の承認を受け、研究を進めた。

- 1) 試料等は匿名化し、個人情報機関の外部に持ち出すことを原則として禁止した。
- 2) 文書にて研究の目的および方法を十分に説明し了解を得た後、提供者の自由意思に基づき書面によるインフォームド・コンセントを得て試料等の提供を受けた。
- 3) 遺伝カウンセリングの体制を必要に応じて用意した。
- 4) 研究状況の定期報告・実地調査、半数以上の外部委員で構成される倫理審査委員会での研究計画の事前審査を行った。

7. アルコール依存患者における薬効評価

(1) 研究計画

GIRK チャネル阻害能を持つ治療薬の投与・非投与 (事後測定) を独立変数、2 回の断酒状況および再飲酒リスクの変動を従属変数とする混合

モデルとした。

(2) 研究参加者

東京都内のアルコール依存外来を有する専門病院 (国立・精神神経センター武蔵病院) に通院するアルコール依存症患者のうち、研究協力に同意した 68 名が研究に参加した。このうち、継続的な質問紙への回答がなされないなどデータ上不備のある 24 名を除いた 44 名を解析の対象とした。性別は男性 32 名、女性 12 名、平均年齢は 50.27 ± 11.04 歳であった。

(3) 変数の測定

GIRK チャネル阻害能を持つ治療薬 (独立変数) : 診療の中で処方された治療薬を医師の協力のもとに記録し、GIRK チャネル阻害能を持つ治療薬を処方された群と処方されていなかった群に参加者を分類した。ここでは、パロキセチン、イフェンプロジル、ハロペリドールの 3 種を、GIRK チャネル阻害能を持つ薬物としてカテゴリー化した。調査期間内の処方薬の投与量は一定だった。

断酒状況 (従属変数) : 各測定時点で飲酒が止まっているかどうかを、対象者本人の自己報告および担当医師からの聞き取りによって測定した。

再飲酒リスク (従属変数) : 各測定時点でどのくらい再飲酒のリスクが高いかどうかを、アルコール再飲酒リスク尺度 (Alcohol Relapse Risk Scale: ARRS) を用いて測定した。ARRS は 36 項目から構成される 3 件法の Likert 尺度であり、刺激脆弱性、感情面の問題、飲酒への衝動性、飲酒へのポジティブ期待、酒害認識不足の 5 下位尺度から構成される。

(4) 手続き

同意を得た参加者に、約 60 日間を空けて、2 回自己報告式の質問紙調査を行った。1 回目と 2 回目の測定の際に、断酒状況、再飲酒リスク、過去 30 日のストレスイベントの有無、Visual Analogue Scale による飲酒への渴望感を併せて測定した。

質問紙への回答の際には臨床心理士1名が立ち会った。同時に、調査期間中に参加者に処方されている薬物の記載、および参加者の断酒状況を担当医師が記録した。

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 9.8年	病院群 11.7年
◆ 学歴		
◆ 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

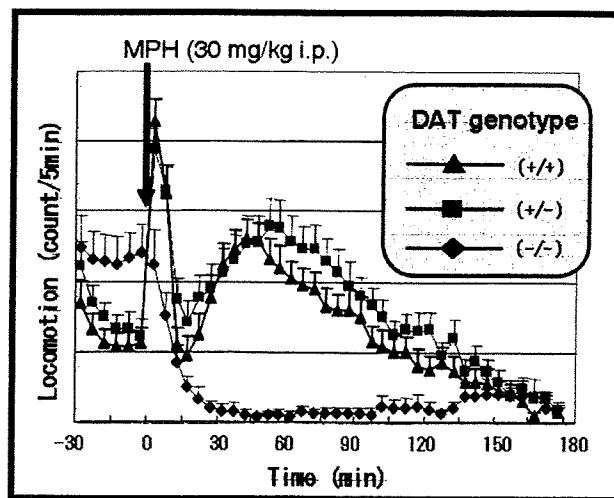
(1) 移所運動量測定

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)。

(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。

Fig. 3: メチルフェニデートによる逆説的鎮静効果



(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。

3. オピオイド感受性個人差の遺伝子メカニズム

ミューオピオイド受容体遺伝子では5つのタグ SNP、GIRKチャネルサブユニットではGIRK2のプ