

ロモーター領域およびエキソン領域にそれぞれ1つのタグSNP、GIRK3ではアミノ酸置換を伴う多型を同定した。

オピオイド感受性個人差の評価条件の設定では、術後鎮痛に影響する診療データを抽出した。また、下顎骨切り術におけるプロトコルを確立し、本研究を行う上で理想的な診療データが得られる体制を整えた。具体的なプロトコルは以下の通りである。下顎骨切り手術を受ける患者において、導入時のオピオイド投与の前後に痛み感受性試験を行う。痛み感受性試験は、氷水に指をつけて、痛みを感じるまでの時間を測定する。手術後は、患者が自分自身でオピオイド鎮痛薬を投与することができるPCA (Patient Controlled Analgesia)ポンプによって鎮痛を行う。術後、3時間後と24時間後に、Visual Analog Scales (VASs)を用いてモルヒネ鎮痛効果の評価を行うと共に、嘔気、眠気、呼吸抑制などのオピオイドの副作用の重度を調査する。このプロトコルを用いることで、健常者におけるオピオイド鎮痛効果を定量的に測定することができる。また、患者への負担および医療関係者への過度の負担をさけることができ、効率的かつ的確に鎮痛薬作用強度を評価するシステムが確立した。

ゲノムと診療データのセットの収集では、術後鎮痛に関して、350例以上を収集した。また、健常者でのオピオイド感受性データに関しては、250例以上を収集した。

遺伝子多型と表現型データとの関連解析では、ミューオピオイド受容体、GIRKチャンネル、およびABCB1に関して、遺伝子多型とオピオイド感受性との間の関連を見出した。

ミューオピオイド受容体に関しては、5つのタグSNPの内、A118G多型がG/G型の患者群は、そうでない遺伝子型の患者群と比べて有意に鎮痛薬投与量が多いことが見出された (Fig. 4)。また、5つのタグSNPのハプロタイプ解析により、ハプ

ロタイプと鎮痛薬感受性が関連することが明らかとなった。

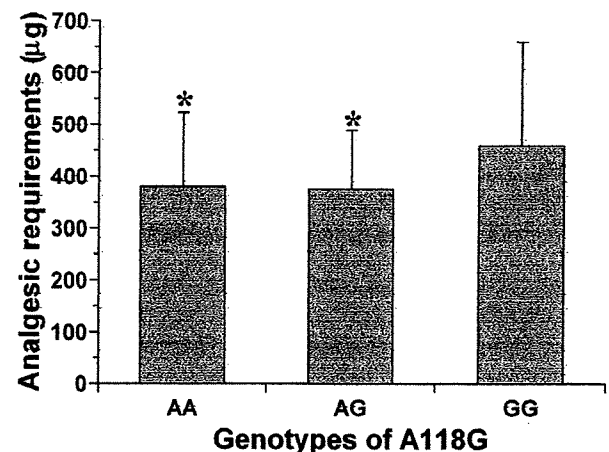


Fig. 4: ミューオピオイド受容体遺伝子A118G多型の遺伝子型による必要鎮痛薬量の違い

GIRKチャンネルに関しては、GIRK2遺伝子多型とオピオイド感受性との間に関連がある可能性を見出した。具体的には、A1032G多型がA/A型の人とはそうでないA/G型またはG/G型の人と比べて約2倍オピオイド鎮痛薬の投与回数と投与量が必要であったことが明らかとなった。さらに、この多型とG-1250A多型とを組み合わせると、より顕著な差が見出された。A1032G多型がA/A型でG-1250A多型がG/G型の人とは、そうでない遺伝子型の人と比べて、4倍以上の鎮痛薬投与回数と投与量が必要であった。

ABCB1遺伝子に関しては、T1236C多型がC/Cの遺伝子型を有する患者群は、C/TまたはT/Tの遺伝子型を有する患者群と比較して、術後24時間における鎮痛薬投与必要回数が有意に少なかった($P = 0.039$)。G2677T/A、C3435Tの2つの多型に関しては、臨床データとの有意な関連は見出されなかった。

4. 薬物条件付け場所嗜好性試験

曾良らは、ドーパミントランスポーター欠損マウスがコカイン嗜好性を示し、この嗜好性はさら

にセロトニントランスポーターを欠損あるいは半減させることで消失することを報告している。ドーパミントランスポーター欠損マウスは、ドーパミン神経伝達が亢進しており、依存性薬物を摂取した時と類似していることを考慮すると、選択的セロトニン再取込み阻害剤(SSRI)によってセロトニントランスポーターの機能を抑制することによって中枢刺激薬への嗜好性が減弱される可能性が考えられる。そこで、薬物条件付け場所嗜好性試験を行ったところ、SSRIであるフルオキセチン(商品名:プロザック)とパロキセチン(商品名:パキシル)の前処置により、覚せい剤(メ

タンフェタミン)に対する嗜好性が消失することを見出した(Fig. 5)。セロトニントランスポーター阻害能を有する化合物は薬物依存治療薬の候補として考えられる。

一方、フルオキセチンやパロキセチンと同じSSRIに分類されるフルボキサミン(商品名:ルボックス、デプロメール)には、メタンフェタミン嗜好性を減弱させる効果が見られないことを見出した(Fig. 5)。このことは、セロトニントランスポーター以外の分子も薬物嗜好性減弱効果に関与することを示唆している。

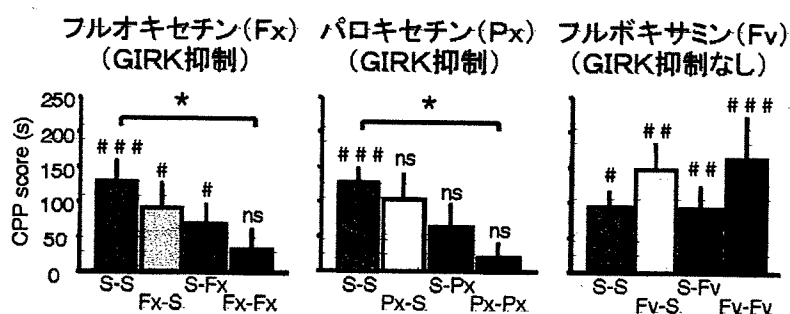


Fig. 5 : SSRIの種類による覚せい剤嗜好性減弱効果の違い

薬物条件付け場所嗜好性試験におけるメタンフェタミン嗜好性 (CPP score)。条件付け前とテスト前の生理食塩水投与群(S-S)、条件付け前のSSRIとテスト前の生理食塩水投与群(Fx-S, Px-S, Fv-S)、条件付け前の生理食塩水とテスト前のSSRI投与群(S-Fx, S-Px, S-Fv)、条件付け前とテスト前のSSRI投与群(Fx-Fx, Px-Px, Fv-Fv)。

5. アフリカツメガエル卵母細胞実験系

我々は、G 蛋白質活性化型内向き整流性カリウム (GIRK) チャネルがモルヒネやアルコールの作用機序において重要な役割を果たすことを報告してきた。また、GIRK チャネル遺伝子欠損マウスでは、コカインの自己投与が消失することが報告されている。そこで、SSRI の GIRK チャネルへの作用をアフリカツメガエル卵母細胞実験系で電気生理学的に解析したところ、フルオキセチン

とパロキセチンには GIRK 阻害能があるが、フルボキサミンには無いことを見出した (Fig. 6)。さらに、依存性薬物への嗜好性を減弱させることが知られている脳循環・代謝改善薬のイフェンプロジル (商品名: セロクラール) も GIRK チャネルを阻害することを見出した。以上より、GIRK チャネル阻害能を有する化合物が薬物依存の候補治療薬になる可能性が考えられた。

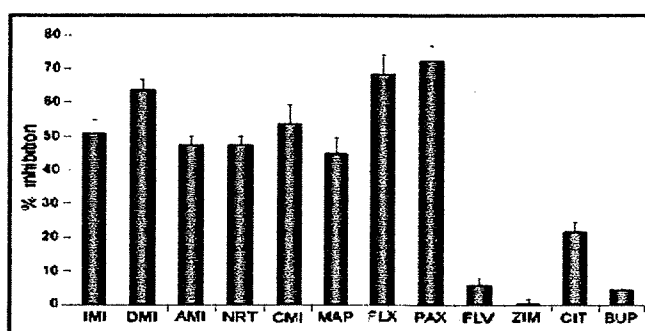


Fig. 6: 各種抗うつ薬のGIRK1/GIRK2チャネル阻害能

アフリカツメガエル卵母細胞実験系による解析の結果。各試薬の濃度は100 μ M。
IMI: イミプラミン、DMI: デンπραミン、AMI: アミトリプチリン、NRT: ノルトリプチリン、
CMI: クロミプラミン、MAP: マプロチリン、FLX: フルオキセチン、PAX: パロキセチン、
FLV: フルボキサミン、ZIM: ジメリジン、CIT: シタロプラム、BUP: プロピオン

6. 覚せい剤依存と GIRK チャネル遺伝子多型との関連解析

上記の実験結果より、GIRK チャネルが薬物依存と関連する可能性が考えられたので、GIRK チャネル遺伝子多型と覚せい剤依存脆弱性との関連を解析した。GIRK チャネルサブユニットは、GIRK1 から GIRK4 まで4つが知られており、その内 GIRK1 から GIRK3 の3つは脳での発現が強い。そこで、GIRK1 から GIRK3 の3つの遺伝子

に関して、日本人 48 名における遺伝子多型の検索を行ったところ、アミノ酸配列の差異を生じる遺伝子多型は、GIRK3 の C1339T (アラニンからバリンに変わる多型) のみであった。

メタンフェタミン依存患者群は、健常者群に比べて、非同義置換である GIRK3 サブユニット遺伝子多型 (C1339T) のマイナーアレル (T) 頻度が有意に高かった (Table 1)。

Table 1

健常者とメタンフェタミン依存患者における
GIRK3 C1339T多型の遺伝子型及び対立遺伝子頻度の比較

		遺伝子多型名: GIRK3 C1339T			対立遺伝子頻度	
サンプル名	(サンプル数)	遺伝子型頻度(%)				
		C/C	C/T	T/T	C	T
健常者	(360)	207 (57.5%)	133 (36.9%)	20 (5.6%)	0.760	0.240
		* (P=0.034)			* (P=0.017)	
メタンフェタミン 依存患者	(208)	104 (50.0%)	81 (38.9%)	23 (11.1%)	0.695	0.305

また、GIRK チャンネル遺伝子多型と覚醒剤精神病遷延化に関する薬物感受性との相関を調べるため、覚醒剤精神病が遷延化（1ヶ月以上）した患者群と健常者群とを比較した。その結果を Table 2 に示す。ここで、メタンフェタミン依存患者を、妄想・幻覚の持続時間が1ヶ月未満であった早期

消退型と、妄想・幻覚の持続時間が1ヶ月以上であった遷延・持続型の2群に分類した。Table 2 から分かるように、遺伝子多型(C1339T)に関して、遺伝子型頻度およびアレル頻度のいずれにおいても顕著な頻度差が認められた。

Table 2

健常者と妄想・幻覚の持続時間により分類したメタンフェタミン依存患者における
GIRK3 C1339T多型の遺伝子型及び対立遺伝子頻度の比較

		遺伝子多型名: GIRK3 C1339T			対立遺伝子頻度	
サンプル名	(サンプル数)	遺伝子型頻度(%)				
		C/C	C/T	T/T	C	T
健常者	(360)	207 (57.5%)	133 (36.9%)	20 (5.6%)	0.760	0.240
		* (P=0.0009)			* (P=0.0066)	
メタンフェタミン 依存患者	妄想・幻覚の持続時間 早期消退型 (105)	55 (52.4%)	43 (41.0%)	7 (6.7%)	0.729	0.271
	遷延・持続型 (70)	34 (48.6%)	23 (32.9%)	13 (18.6%)	0.650	0.350

7. アルコール依存患者における GIRK チャンネル阻害能を持つ治療薬の効果の検討

上記の研究より候補治療薬として選定された GIRK チャンネル阻害能を持つ治療薬が、アルコール依存患者において再飲酒を抑制するか否かを、我々が開発した尺度などを用いて評価した。アル

コール依存外来患者 44 名を対象に、約 60 日間隔を空けて処方薬、飲酒状況、再発リスクを測定する探索的な縦断調査を行った。

繰り返しのある分散分析の結果、GIRK チャンネル阻害能を持つ治療薬の非投与群 (N = 32) では 3 ヶ月後の断酒率が低下したのに対して、GIRK

チャンネル阻害能を持つ治療薬（パロキセチン、イフェンプロジル、ハロペリドール）の投与群（N=12）では約 60 日後の断酒率が上昇する傾向が認められた（ $p < .10$ ）（Fig. 7）。なお、他の処方薬を事後分類して [抗うつ剤（SERT ブロッカー）、抗精神病薬（ドーパミンブロッカー）、抗不安剤、抗酒剤]、断酒率に及ぼす影響も検討したが、GIRK チャンネル阻害能を持つ治療薬のような断酒率上昇効果は確認できなかった。

再発リスクについては、酒害認識不足においてのみ、断酒率と同様のパターンが認められ、GIRK チャンネル阻害能を持つ治療薬による抑制効果が確認できた（ $p < .05$ ）。また、同時に測定した各回の断酒状況と ARRS 平均および下位尺度の刺激脆弱性と酒害認識不足との間に関連する傾向が認められ（ $r_s = .287-.342$ ）、尺度と再飲酒が連動している可能性が示唆された。

以上より、動物実験で得られた GIRK チャンネル阻害能仮説に矛盾しない予備的知見が臨床現場

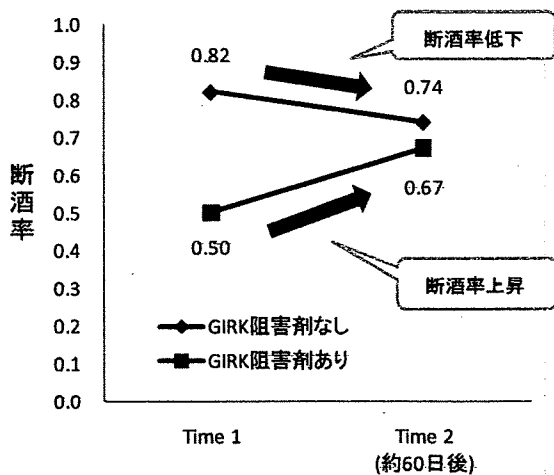


Fig. 7 : GIRK 阻害能を持つ治療薬の投与群での断酒率の上昇

においても得られ、候補薬の薬効評価に向けた次なるステップへの展望が得られた。

D. 考察

<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。

<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 AD/HD 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 AD/HD 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。

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AD/HD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、AD/HD患者の注意欠如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。

<鎮痛薬感受性個人差の遺伝子メカニズム>

今回、200例以上の疼痛治療患者において遺伝子多型と鎮痛効果との関連が解析され、ミューオピオイド受容体、GIRK、ABCB1に関して、その遺伝子多型がオピオイド感受性と関連することが見出された。これは、今後のテーラーメイド医療を行う上で基盤となる知見である。

<GIRK 阻害能を持つ薬物による依存治療の可能性>

GIRK チャンネルサブユニットの遺伝子多型が覚せい剤依存脆弱性と関連することが示唆された。また、GIRK チャンネル阻害能を有するフルオキセチンとパロキセチンは、マウスにおける覚せい剤嗜好性を減弱させたが、GIRK チャンネル阻害能を持たないフルボキサミンには、覚せい剤嗜好性を減弱させる効果は認められなかった。依存性薬物嗜好性を減弱させることが知られているイフェ

ンプロジルがGIRK チャンネルを阻害することも今回明らかになった。さらに、GIRK チャンネル阻害能を有するパロキセチンやイフェンプロジルなどを処方されているアルコール依存患者群では、処方されていない患者群と比べて、断酒率が上昇する傾向が認められた。これら一連の研究結果は、GIRK 阻害能を有する薬物が、薬物依存の治療薬として期待できることを示唆している。GIRK チャンネルの特異的な阻害薬はまだ開発されていないが、開発されれば、薬物依存治療におけるGIRK チャンネルの役割の解明や、新規薬物依存治療薬の開発に繋がると考えられる。

E. 結論

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。

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。

ミューオピオイド受容体、GIRK チャンネル、ABCB1の遺伝子多型が、オピオイド感受性と関連することを見出した。

GIRK チャンネル阻害能を有する薬物は、薬物依存に対して治療効果を発揮する可能性が考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) 原著

1. Kobayashi, T., Washiyama, K., Ikeda, K.: Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K^+ channels by the selective norepinephrine reuptake inhibitors atomoxetine and reboxetine. *Neuropsychopharmacology*, in

press.

2. Ide, S., Sora, I., Ikeda, K., Minami, M., Uhl, GR., Ishihara, K.: Reduced emotional and corticosterone responses to stress in mu-opioid receptor knockout mice. *Neuropharmacol*, 58:241-247 (2010)
3. Koide, T., Catanesi, CI., Nishi, A., Shiroishi, T., Kasai, S., Ikeda, K., Takahashi, A.: Systematic mapping of pain-related QTL using consomic mouse strains: Advantage of using wild-derived strains. *Brain Res J*, 2(4):231-250 (2009)
4. Watanabe, T., Ogai, Y., Koga, T., Senoo, E., Nakamura, K., Mori, N., Ikeda, K.: Assessment of Japanese stimulant control law offenders using the Addiction Severity Index-Japanese version: comparison with patients in treatment settings. *Int J Environ Res Public Health*, 6:3056-3069 (2009)
5. Fukuda, K., Hayashida, M., Ide, S., Saita, N., Kokita, Y., Kasai, S., Nishizawa, D., Ogai, Y., Hasegawa, J., Nagashima, M., Tagami, M., Komatsu, H., Sora, I., Koga, H., Kaneko, Y., Ikeda, K.: Association between OPRM1 gene polymorphisms and fentanyl sensitivity in patients undergoing painful cosmetic surgery. *Pain*, 147:194-201 (2009)
6. Nishizawa, D., Nagashima, M., Katoh, R., Satoh, Y., Tagami, M., Kasai, S., Ogai, Y., Han, W., Hasegawa, J., Shimoyama, N., Sora, I., Hayashida, M., Ikeda, K.: Association between KCNJ6 (GIRK2) gene polymorphisms and postoperative analgesic requirements after major abdominal surgery. *PLoS ONE*, 4:e7060 (2009)
7. Haraguchi, A., Ogai, Y., Senoo, E., Saito, S., Suzuki, Y., Yoshino, A., Ino, A., Yanbe, K., Hasegawa, M., Murakami, M., Murayama, M., Ishikawa, T., Higuchi, S., Ikeda, K.: Verification of the addiction severity index Japanese version (ASI-J) as a treatment-customization, prediction, and comparison tool for alcohol-dependent individuals. *Int J Environ Res Public Health*, 6:2205-2225 (2009)
8. Kobayashi, T., Washiyama, K., Ikeda, K.: Pregnenolone sulfate potentiates the inwardly rectifying K⁺ channel Kir2.3. *PLoS ONE*, 4:e6311 (2009)
9. Yasumoto, S., Tamura, K., Karasawa, J., Hasegawa, R., Ikeda, K., Yamamoto, T., Yamamoto, H.: Inhibitory effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the vesicular monoamine transporter 2. *Neurosci Lett*, 454:229-232 (2009)
10. 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 alcohol-dependent individuals in Japan: comparison with stimulant abusers. *Drug Alcohol Depend*, 101:20-26 (2009)
11. Kobayashi, T., Hirai, H., Iino, M., Fuse, I., Mitsumura, K., Washiyama, K., Kasai, S., Ikeda, K.: Inhibitory effects of the antiepileptic drug ethosuximide on G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels. *Neuropharmacology*, 56:499-506 (2009)
12. Asada, M., Ebihara, S., Numachi, Y., Okazaki, T., Yamanda, S., Ikeda, K., Yasuda, H., Sora, I., Arai, H.: Reduced tumor growth in a mouse model of schizophrenia, lacking the dopamine transporter. *Int J Cancer*, 123:511-518 (2008)
13. Hayashida, M., Nagashima, M., Satoh, Y., Katoh, R., Tagami, M., Ide, S., Kasai, S., Nishizawa, D., Ogai, Y., Hasegawa, J., Komatsu, H., Sora, I., Fukuda, K., Koga, H., Hanaoka, K., Ikeda, K.:

- Analgesic requirements after major abdominal surgery are associated with *OPRM1* gene polymorphism genotype and haplotype. *Pharmacogenomics*, 9(11):1605-1616 (2008)
14. Shigeta, Y., Kasai, S., Han, W., Hata, H., Nishi, A., Takamatsu, Y., Hagino, Y., Yamamoto, H., Koide, T., Shiroishi, T., Kasai, K., Tsunashima, K., Kato, N., Ikeda, K.: Association of morphine-induced antinociception with variations in the 5' flanking and 3' untranslated regions of the mu opioid receptor gene in 10 inbred mouse strains. *Pharmacogenet Genomics*, 18(11):927-936 (2008)
 15. Ide, S., Minami, M., Ishihara, K., Uhl, GR., Satoh, M., Sora, I., Ikeda, K.: Abolished thermal and mechanical antinociception but retained visceral chemical antinociception induced by butorphanol in mu-opioid receptor knockout mice. *Neuropharmacology*, 54:1182-1188 (2008)
 16. 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)
 17. 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)
 18. 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)
 19. Fukushima, S., Shen, H., Hata, H., Ohara, A., Ohmi, K., Ikeda, K., Numachi, Y., Kobayashi, H., Hall, FS., 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)
 20. 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)
 21. 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)
 22. 青木淳, 林田眞和, 田上恵, 長島誠, 福田謙一, 西澤大輔, 大谷保和, 笠井慎也, 池田和隆, 岩橋和彦: 開腹手術の術後鎮痛における鎮痛薬必要量と 5-HT_{2A} 受容体遺伝子多型との関連研究. *臨床精神薬理*, 12:1159-1164 (2009)
 23. 青木淳, 池田和隆, 大谷保和, 岩橋和彦: セロトニントランスポーター3'非翻訳領域 (5-HTT 3' UTR) 遺伝子多型と痛覚閾値およびパーソナリティとの関連研究. *精神医学*, 50(8):819-825 (2008)
 24. 岩橋和彦, 和賀央子, 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)

(2) 総説

1. Sora, I., Li, B., Igari, M., Hall, FS., Ikeda, K.: Transgenic mice in the study of drug addiction and the effects of psychostimulant drugs. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, in press.
2. Sora, I., Li, B., Fukushima, S., Fukui, A., Arime, Y., Kasahara, Y., Tomita, H., Ikeda, K.: Monoamine transporter as a target molecule for psychostimulants. *Int Rev Neurobiol*, 85:29-33 (2009)
3. Kasai, S., Hayashida, M., Sora, I., Ikeda, K.: Candidate gene polymorphisms predicting individual sensitivity to opioids. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 377:269-281 (2008)
4. 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)
5. 池田和隆: 痛みと鎮痛における個人差の遺伝子メカニズム. *医学のあゆみ*, 232(1):38-42 (2009)
6. 森山彩子, 西澤大輔, 池田和隆: 痛みや鎮痛における個人差の遺伝的要因. *日本緩和医療薬学雑誌*, 2:99-110 (2009)
7. 井手聡一郎, 南雅文, 池田和隆: ブトルファンールの鎮痛効果とオピオイド受容体. *生体の科学*, 60:456-457 (2009)
8. 青木淳, 池田和隆, 岩橋和彦: セロトニン受容体遺伝子多型と鎮痛薬感受性. *麻酔*, 58:1130-1135 (2009)
9. 井手聡一郎, 南雅文, 池田和隆: ATP 受容体遺伝子多型と疼痛感受性. *麻酔*, 58:1122-1129 (2009)
10. 曾良一郎, 小松浩, 猪狩もえ, 池田和隆, 下山直人: 遺伝子多型とオピオイドの副作用. *麻酔*, 58:1109-1111 (2009)
11. 福田謙一, 林田眞和, 池田和隆: 口腔外科手術の術後痛管理におけるオピオイド必要量の多様性—ミューオピオイド受容体の多型は影響を与えるか—. *麻酔*, 58:1102-1108 (2009)
12. 西澤大輔, 長島誠, 佐藤泰雄, 田上恵, 池田和隆: 遺伝子多型と疼痛感受性, オピオイド感受性—基礎および臨床のデータから—. *麻酔*, 58:1093-1101 (2009)
13. 曾良一郎, 福井麻美, 池田和隆, 笠原好之: Atomoxetine のプロフィールと薬理作用. *臨床精神薬理*, 12:1951-1956 (2009)
14. 池田和隆, 高松幸雄, 萩野洋子, 曾良一郎: メチルフェニデートの精神神経系に及ぼす影響. *日本神経精神薬理学雑誌*, 29:121-123 (2009)
15. 山本秀子, 高松幸雄, 池田和隆: 依存治療薬とマーカーの探索. *Medical Bio*, 6:42-47 (2009)
16. 池田和隆: 総論 依存症の生物学:最近の新展開—特集にあたって. *Medical Bio*, 6:14-17 (2009)
17. 曾良一郎, 笠原好之, 内海修, 久保有美子, 富田博秋, 池田和隆: AD/HD の遺伝要因解明の現状. *分子精神医学*, 9:262-267 (2009)
18. 高松幸雄, 池田和隆: 分子精神医学からみた覚せい剤依存症の治療薬に関する展望. *最新精神医学*, 14:113-120 (2009)
19. 曾良一郎, 猪狩もえ, 池田和隆: 薬物依存とメチルフェニデート. *精神神経学雑誌*, 110:941-945 (2008)
20. 小林大輔, 笠井慎也, 池田和隆: 鎮痛薬感受性個人差の遺伝的因子. *Anesthesia 21 Century*, 10(3-32):4-12 (2008)
21. 笠井慎也, 池田和隆, 下山直人: がん性疼痛

- 患者におけるオピオイドの作用, 副作用に関する遺伝子解析. *ペインクリニック*, 29:S439-S449 (2008)
22. 笠井慎也, 池田和隆: 鎮痛薬感受性個人差の遺伝子メカニズム. *LiSA*, 15[別冊'08]:96-105 (2008)
 23. 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*, 28:43-48 (2008)
 24. 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 (DAT) 欠損マウス. *脳と精神の医学*, 18(4):279-283 (2007)
 25. 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porter. *日本薬理学雑誌*, 130:450-454 (2007)
 26. 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)
 27. 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)
- (3) 著書
1. Nishizawa, D., Hayashida, M., Nagashima, M., Koga, H., Ikeda, K.: Genetic polymorphisms and human sensitivity to opioid analgesics. In: *Methods in Molecular Biology* (Arpad Szallasi, ed), The humana press Inc., Totowa, in press.
 2. Ide, S., Minami, M., Sora, I., Ikeda, K.: Combination of cell culture assays and knockout mouse analyses for the study of opioid partial agonism. In: *Methods in Molecular Biology* (Arpad Szallasi, ed), The humana press Inc., Totowa, in press.
 3. Koide, T., Catanesi, CI., Nishi, A., Shiroishi, T., Kasai, S., Ikeda, K., Takahashi, A.: Advantage of using wild-derived mouse strains for a variety of pain-related studies: Genetic diversity and new genetic tools. In: *Acute Pain* (Sam D'Alonso, Katherine L. Grasso, ed), pp79-99. Nova Science Publishers, New York, 2010.
 4. Kobayashi, D., Nishizawa, D., Kasai, S., Hasegawa, J., Nagashima, M., Katoh, R., Satoh, Y., Tagami, M., Hayashida, M., Fukuda, K., Ikeda, K.: Association between analgesic requirements after major abdominal surgery and polymorphisms of the opioid metabolism-related gene *ABCB1*. In: *Acute Pain* (Sam D'Alonso, Katherine L. Grasso, ed), pp101-110. Nova Science Publishers, New York, 2010.
 5. Nishizawa, D., Kobayashi, T., Ikeda, K.: Potassium channels. In: *Peripheral receptor targets for analgesia: Novel approaches to pain treatment* (Brian E. Cairns, ed), pp93-110. John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 2009.
 6. 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.
 7. 林田眞和, 池田和隆: ミューオピオイド受容体遺伝子とオピオイド感受性—癌性疼痛オピオイド治療の将来へ向けて. In: *癌性疼痛* (花岡一雄編). 克誠堂出版, 東京, in press.
 8. 池田和隆: 心の分子メカニズムの探索: 気持ちよさの生まれ方. In: *こころの働きと病・覚醒剤(NPO 法人脳の世紀推進会議編)*, pp7-44. 株式会社クバプロ, 東京, 2010.
 9. 池田和隆: 快情動と依存. In: *シリーズ脳科学⑥, 精神の脳科学*(甘利俊一監修, 加藤忠

史編), pp71-100. 東京大学出版会, 東京, 2008.

10. 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.
11. 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.

2. 学会発表

(1) 国際学会

1. Nishizawa, D., Nagashima, M., Katoh, R., Satoh, Y., Tagami, M., Kasai, S., Ogai, Y., Han, W., Hasegawa, J., Shimoyama, N., Sora, I., Hayashida, M., Ikeda, K.: Association between *GIRK2* gene polymorphisms and postoperative analgesic requirements after major abdominal surgery. The 1st Meeting of Asian College of Neuropsychopharmacology, Kyoto, Japan [2009/11/14].
2. Takamatsu, Y., Shiotsuki, H., Kasai, S., Sato, S., Hattori, N., Ikeda, K.: Parkin knockout mice show enhanced MDMA-induced hyperthermia. The 1st Meeting of Asian College of Neuropsychopharmacology, Kyoto, Japan [2009/11/13].
3. Han, W., Takamatsu, Y., Yamamoto, H., Endo, S., Shirao, T., Kojima, N., Ikeda, K.: Involvement of the inducible cAMP early repressor (ICER) gene in behavioral sensitization to methamphetamine. The 1st Meeting of Asian College of Neuropsychopharmacology, Kyoto, Japan [2009/11/13].
4. Nishizawa, D., Fukuda, K., Kasai, S., Han, W., Hasegawa, J., Nishi, A., Koga, M., Arinami, T., Hayashida, M., Ikeda, K.: A genome-wide association study on opioid analgesic sensitivity in patients undergoing painful cosmetic surgery. The American Society of Human Genetics 59th Annual Meeting, Honolulu, USA [2009/10/22].
5. Hagino, Y., Takamatsu, Y., Yamamoto, H., Iwamura, T., Murphy, DL., Uhl, GR., Sora, I., Ikeda, K.: Effect of MDMA on extracellular dopamine and serotonin levels in mice lacking dopamine and/or serotonin transporters. The Second Annual International Drug Abuse Research Society and International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, Korea [2009/08/18-19].
6. Yamamoto, H., Takamatsu, Y., Imai, K., Kamegaya, E., Hagino, Y., Watanabe, M., Yamamoto, T., Sora, I., Koga, H., Ikeda, K.: Reduced expression of MOP in the frontal cortex after long-term methamphetamine withdrawal was restored by chronic post-treatment with fluoxetine. The Second Annual International Drug Abuse Research Society and International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, Korea [2009/08/18-19].
7. 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. The Second Annual International Drug Abuse Research Society and International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, Korea [2009/08/18-19].
8. Kobayashi, T., Nishizawa, D., Ikeda, K.: Inhibition of GIRK channels by phencyclidine. The Second Annual International Drug Abuse Research Society and International Society for

- Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, Korea [2009/08/18-19].
9. 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 Second Annual International Drug Abuse Research Society and International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, Korea [2009/08/18-19].
 10. Takamatsu, Y., Shiotsuki, H., Kasai, S., Sato, S., Hattori, N., Ikeda, K.: Enhanced hyperthermia induced by MDMA in parkin knockout mice. The Second Annual International Drug Abuse Research Society and International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, Korea [2009/08/18-19].
 11. 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. The Second Annual International Drug Abuse Research Society and International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, Korea [2009/08/18-19].
 12. Ogai, Y., Kakibuchi, Y., Senoo, E., Ikeda, K.: Influences of medicines, stress events, and narcissistic personality on relapse risk in Japanese alcohol-dependent inpatients. The College on Problems of Drug Dependence 71st Annual Meeting, Reno, USA [2009/06/23].
 13. Yamamoto, H., Yasumoto, S., Tamura, K., Hasegawa, R., Ikeda, K., Yamamoto, T.: Inhibition of vesicular monoamine transporter 2 by selective serotonin reuptake inhibitors. The Society for Neuroscience 2008, Washington DC, USA [2008/11/18].
 14. Yamamoto, H., Hasegawa, R., Imai, K., Kamegaya, E., Hagino, Y., Yamamoto, T., Mishina, M., Koga, H., Ikeda, K.: Phencyclidine-induced gene expressions were altered in the striatum of NMDA receptor epsilon 4 subunit knockout mice. *Frontiers in Addiction Research: 2008 NIDA Mini-Convention*, Washington DC, USA [2008/11/14].
 15. Nishizawa, D., Hasegawa, J., Kasai, S., Ujike, H., Ozaki, N., Sekine, Y., Inada, T., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Iyo, M., Iwata, N., Sora, I., Higuchi, S., Ikeda, K.: Association of *GIRK3* gene polymorphisms with methamphetamine and alcohol dependence. *The American Society of Human Genetics 58th Annual Meeting*, Philadelphia, USA [2008/11/12].
 16. Yamamoto, H., Takamatsu, Y., Imai, K., Kamegaya, E., Hagino, Y., Watanabe, M., Yamamoto, T., Sora, I., Koga, H., Ikeda, K.: MOP reduction during long-term methamphetamine withdrawal was restored by chronic post-treatment with fluoxetine. *The Second USA-Japan Joint Workshop on Alcohol-Related Problems*, Yokohama, Japan [2008/09/17].
 17. Yamamoto, H., Hasegawa, R., Imai, K., Kamegaya, E., Hagino, Y., Yamamoto, T., Mishina, M., Koga, H., Ikeda, K.: Genetic ablation of NMDA receptor epsilon 4 subunit affects phencyclidine-induced gene expressions in the striatum. *The Second USA-Japan Joint Workshop on Alcohol-Related Problems*, Yokohama, Japan [2008/09/17].
 18. Haraguchi, A., Ogai, Y., Senoo, E., Saito, S.,

- Suzuki, Y., Yoshino, A., Ino, A., Yamaga, K., Hasegawa, M., Murakami, M., Murayama, M., Ishikawa, T., Higuchi, S., Ikeda, K.: Application of the addiction severity index Japanese version (ASI-J) to alcohol-dependent individuals. The Second USA-Japan Joint Workshop on Alcohol-Related Problems, Yokohama, Japan [2008/09/17].
19. 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, USA [2007/11/07].
 20. 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, USA [2007/11/03].
 21. 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, USA [2007/10/25].
 22. 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].
 23. 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].
 24. 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].
 25. 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].
 26. 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].
- (2) 国内学会
27. Han, W., Takamatsu, Y., Yamamoto, H., Endo, S., Shirao, T., Kojima, N., Ikeda, K.: Regulation of methamphetamine-induced locomotor

- sensitization and gene expression by ICER. 研究交流会 首都大バイオコンファレンス 2009, 八王子 [2009/11/06].
28. 池田和隆: 痛み感受性および鎮痛薬感受性における個人差の遺伝子メカニズム。「感覚刺激・薬物による快・不快情動生成機構とその破綻」平成 21 年度生理学研究所研究会, 岡崎 [2009/10/02].
 29. 西澤大輔, 福田謙一, 笠井慎也, 韓文華, 長谷川準子, 西明紀, 古賀農人, 有波忠雄, 林田眞和, 池田和隆: ゲノムワイド関連解析によるオピオイド鎮痛薬感受性関連遺伝子多型の網羅的探索. 日本人類遺伝学会第 54 回大会, 東京 [2009/09/24].
 30. 曾良一郎, 池田和隆: ニコチン依存とその他の薬物依存における遺伝要因の共通点と相違点. 第 12 回ニコチン・薬物依存研究フォーラム, 平成 21 年度合同学術総会, 横浜 [2009/09/08].
 31. 池田和隆: 覚せい剤及びメチルフェニデートの乱用. 日本健康科学学会第 25 回学術大会, 東京 [2009/08/30].
 32. 池田和隆, 高松幸雄, 曾良一郎: 発達期における依存性物質の中樞作用と注意欠如多動性障害: ドパミントランスポーター欠損マウスの知見を中心に. 第 36 回日本トキシコロジー学会, 盛岡 [2009/07/07].
 33. 池田和隆, 高松幸雄, 萩野洋子, 曾良一郎: AD/HD モデル動物における報酬系機能障害. 第 51 回日本小児神経学会総会 夜間集会, 米子 [2009/05/29].
 34. 池田和隆: 鎮痛薬感受性個人差の遺伝子メカニズム: マウスからヒトへ. 第 17 回新潟分子神経病理研究会, 新潟 [2008/12/06].
 35. Han, W., Takamatsu, Y., Endo, S., Shirao, T., Kojima, N., Ikeda, K.: ICER 遺伝子欠損マウスおよび ICER 遺伝子異常発現させたマウスにおけるメタンフェミン依存作用に関する研究. 研究交流会 首都大バイオコンファレンス 2008, 八王子 [2008/10/23].
 36. 池田和隆, 西澤大輔, 笠井慎也, 林田眞和: 鎮痛薬感受性個人差の遺伝子メカニズムの臨床応用. 第 2 回日本緩和医療薬学会年会, 横浜 [2008/10/19].
 37. 池田和隆: 都精神研における薬物依存研究. 精神疾患の分子神経生物的研究のためのワークショップー米国・日本の研究教育機関における研究の取り組みー, 東京 [2008/10/10].
 38. Nishizawa, D., Hasegawa, J., Kasai, S., Ujike, H., Ozaki, N., Sekine, Y., Inada, T., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Iyo, M., Iwata, N., Sora, I., Higuchi, S., Ikeda, K.: GIRK チャネル遺伝子 *GIRK3* の遺伝子多型とメタンフェタミン依存症及びアルコール依存症との関連. 第 18 回日本臨床精神神経薬理学会・第 38 回日本神経精神薬理学会 合同年会, 東京 [2008/10/02].
 39. 池田和隆, 高松幸雄, 萩野洋子, 曾良一郎: メチルフェニデートの精神神経系に及ぼす影響. 第 18 回日本臨床精神神経薬理学会・第 38 回日本神経精神薬理学会 合同年会, 東京 [2008/10/02].
 40. Han, W., Takamatsu, Y., Endo, S., Shirao, T., Kojima, N., Ikeda, K.: Inhibitory role of inducible cAMP early repressor (ICER) in methamphetamine-induced locomotor sensitization: a study in ICER knockout and ICER I overexpressing mice. 第 18 回日本臨床精神神経薬理学会・第 38 回日本神経精神薬理学会 合同年会, 東京 [2008/10/02].
 41. 高松幸雄, 萩野洋子, 山本秀子, 曾良一郎, 池田和隆: ドーパミントランスポーター欠損マウスの注意と学習に対する methylphenidate の効果. 第 18 回日本臨床精

- 神経薬理学会・第38回日本神経精神薬理学会 合同年会, 東京 [2008/10/01].
42. 妹尾栄一, 大谷保和, 大原美知子, 原口彩子, 池田和隆: 性差の観点からみた日本の薬物乱用者の特徴. 平成20年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 横浜 [2008/09/18].
43. 堀達, 原口彩子, 大谷保和, 妹尾栄一, 小宮山徳太郎, 池田和隆: Relapse Risk Index を用いたアルコール依存症の薬物療法の検討. 平成20年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 横浜 [2008/09/18].
44. 池田和隆, 高松幸雄, 山本秀子, 大谷保和, 原口彩子, 妹尾栄一: 薬物嗜好性抑制の基礎研究と臨床応用の可能性. 平成20年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 横浜 [2008/09/15].
45. 福田謙一, 林田眞和, 井手聡一郎, 笠井慎也, 西澤大輔, 池田和隆: ヒト μ -オピオイド受容体遺伝子(*OPRM1*)の一塩基多型(SNPs)が、下顎骨切り術を受ける患者におけるフェンタニルの鎮痛効果に及ぼす影響. 第29回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム, 富山 [2008/08/30].
46. 池田和隆: オピオイド感受性とミューオピオイド受容体遺伝子多型. 第29回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム, 富山 [2008/08/30].
47. 井手聡一郎, 曾良一郎, 池田和隆: ATP 受容体サブタイプ $P2X_7$ 遺伝子多型と疼痛感受性との関連解析. 第30回日本疼痛学会, 福岡 [2008/07/20].
48. 福田謙一, 林田眞和, 池田和隆: 硬膜外鎮痛ができない症例に対する術後痛対策とそれに関連する遺伝子多型. 第33回日本外科系連合学会学術集会, 浦安 [2008/06/12].
49. 池田和隆, 西澤大輔, 笠井慎也: 鎮痛のファーマコゲノミクス. 第33回日本外科系連合学会学術集会, 浦安 [2008/06/12].
50. 朱転, 大野耕作, 高松幸雄, 芦名俊太郎, 本堂茉莉, イラパスタン, 小林和人, 池田和隆, 桜井武: 視床下部におけるオレキシン産生神経の機能特異的な分布. 第81回日本薬理学会年会, 横浜 [2008/03/17].
51. 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].
52. 岩橋和彦, 青木淳, 石郷岡純, 大谷保和, 池田和隆: セロトニントランスポーター (5-HTT) の遺伝子多型とパーソナリティおよび痛覚との相関について. 第17回日本臨床精神神経薬理, 大阪 [2007/10/04].
53. 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癮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].
54. 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].
55. 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].
56. 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].
57. 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].
58. 岩田健, 山本秀子, 高松幸雄, 土井永史, 池田和隆: 電気痙攣療法のも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].
59. 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].
60. 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].
61. 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].
62. 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].
63. 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].

H 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

1. 発明の名称: POMC 遺伝子解析による薬物感受性評価方法
 2007年04月25日出願 (特願 2007-114968)
 2008年04月25日 PCT 出願 (PCT-JP2008-058083)
 2009年10月23日出願 (特願 2009-511918)
 出願人: 財団法人東京都医学研究機構 東京都精神医学総合研究所
 発明者: 池田和隆, 笠井慎也, 林田眞和, 樋口進
2. 発明の名称: Method of evaluating drug-sensitivity by analyzing the GIRK channel genes.
 2007年08月28日出願 (特願 2007-221298)
 2007年08月30日出願 (United States Patent and Trademark Office, 11/896,256)
 2007年08月31日出願 (European Patent Office, 07017086.5)
 出願人: 財団法人東京都医学研究機構 東京都精神医学総合研究所
 発明者: Ikeda K, Hayashida M, Nishizawa D,

Sora I

2. 実用新案登録
なし

3. その他
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

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，高木 学¹，近藤直樹²，元 武俊²，
稲田俊也²，原野陸正²，内村直尚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、それによる精神病的障害の合併である。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。この点の解明に向けて、覚せい剤精神病 (N=210) と健常者群 (N=290) にて関連解析により検討した。対象とした遺伝子は *dysbindin* をコードする *DTNBP1* 遺伝子、D 体アミノ酸酸化酵素活性因子 (D-amino acid oxidase activator ; *DAOA*)、セリンラセマーゼ (*serine racemase*; *SRR*) 遺伝子、NMDA 受容体サブユニット遺伝子である *GRIN1*, *GRIN2A*, *GRIN2B* 遺伝子とした。その結果、*DTNBP1* 遺伝子多型の P1655 (rs2619539) と *SNPA* (rs2619538) で有意な相関を認め、また、P1635 の G アレルは、精神病の治療予後の悪さとも相関した。P1655-P1635-SNPA でのハプロタイプ解析では C-A-A ハプロタイプが防禦因子 (P=0.0013、オッズ比 0.62、95%信頼区間 0.51-0.77) 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。*DAOA* 遺伝子では解析した 6 遺伝子座位のうち m22 多型 (rs778293) で有意な相関がみられ、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り、オッズ比は G アレルで 1.6 倍であり、G/G 遺伝子型で 5.7 倍であった。これはアジア人統合失調症の危険因子と同じであった。*SRR* 遺伝子のプロモーター領域の 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。*NMDA* 受容体サブタイプ遺伝子では *GRIN2A* の 5' 上流の (GT)*n* 繰り返し多型が強く相関し、覚せい剤精神病ではリピート数が有意に多かった。これも日本人統合失調症での報告と同じであった。(GT)*n* リピート数が多いと *GRIN2A* 遺伝子の転写活性が低下し、*NMDA* 受容体結合が低下する事が知られており、このことが覚せい剤精神病の発症に関わると考えられる。これら一連の研究で明らかになったことは、グルタミン酸神経伝達、特に *NMDA* 受容体の活性化に関わる複数の分子の遺伝子多型が覚せい剤精神病の発症脆弱性に関わること、*DTNBP1*、*DAOA*、*GRIN2A* の相関アレルやハプロタイプは統合失調症のそれと同一であり、これらは疾患の種類を超えて、精神病症状の出現しやすさに関わる可能性が推測された。

A. 研究目的

われわれはこれまで薬物依存症および薬物誘発性精神病の新たな治療開発のための基礎データとして、遺伝子解析により、個体側の発症脆弱性を検討してきた^{1, 2)}。多くの分子が複雑に関与していることが明らかとなってきたが、その中でドパミン系の一連の遺伝子、ドパミントランスポーター1遺伝子³⁾、ドパミンD2受容体遺伝子⁴⁾、COMT⁵⁾、MAO-A⁶⁾などが覚せい剤精神病の発症脆弱性や予後・経過に強い影響力を与えることを見いだしてきた。このことは、従来の行動薬理研究からドパミン系の重要性が指摘されており、一致する結果といえる。一方、行動薬理研究からはグルタミン酸系神経伝達の重要性も古くから報告されている。特に、NMDA受容体神経伝達の重要性が繰り返し指摘されている。また、これらは統合失調症の発症機序においても重要な役割を果たしていると考えられており、依存形成や薬物誘発性の精神病症状合併において何らかの役割を果たしている可能性が考えられる。そこで、グルタミン酸神経伝達に関わる複数の分子の遺伝子の相関解析によりこの点を検討することにした。

候補遺伝子として、DTNBP1遺伝子、D体アミノ酸酸化酵素活性化因子(G72, D-amino acid oxidase activator; DAOA)遺伝子、セリンラセマーゼ(serine racemase; SRR)遺伝子、NMDA受容体サブユニット遺伝子であるGRIN1, GRIN2A, GRIN2B遺伝子を対象とした。DTNBP1遺伝子はdysbindinをコードするが、これは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ものである。しかし、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明らかにされつつある。DAOAはD-アミノ酸の酸化酵素を活性化分子であり、NMDA受容体のco-agonistであるD体serineの代謝に関わっている。また、SRRはL体serineからD体serineを生合成する酵素である。NMDA受容体はヘテロ4量体であり、GRIN1サブタイプとGRIN2サブ

タイプがそれぞれ2分子からなり、GRIN2サブタイプはGRIN2A, 2B, 2C, 2Dに分かれている。GRIN1, GRIN2A, GRIN2B遺伝子はそれぞれNMDA受容体のサブユニットをコードする遺伝子である。これらを解析し、グルタミン酸やNMDA受容体神経伝達の遺伝的変化が覚せい剤精神病の発症や予後に与える影響を調べた。

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220人と健常対照者290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、いくつかの遺伝的影響が考えられる臨床表現型についても検討を行った。それらは、

1) 初回乱用年齢: 116人(53.5%)の患者は未成年のうちに覚せい剤乱用を開始し、101人(46.5%)では成人以降に開始している。

2) 薬物使用から精神病発現までの潜時: 99人(51.6%)の患者は3年未満に精神病を発現し、93人(48.4%)の患者は3年以上に精神病を発現した。

3) 治療後の予後(遷延性精神病の有無): 111人(55.2%)は一過性の精神症状(治療後1ヶ月未満で消失)、90人(44.8%)は遷延性の精神症状(治療後1ヶ月後も持続)を示した。

4) 自然再燃の有無: 92人(44.0%)は自然再燃を経験し、117人(56.0%)は経験していなかった。

5) 多剤乱用の有無: 130人(61.3%)の患者は、生涯で覚せい剤のみ、もしくはシンナーや睡眠薬と言った入手が容易な薬物のみを

乱用し、82人(38.7%)では覚せい剤以外にも大麻、コカイン、モルヒネなど入所困難な薬物も乱用していた。

2. 遺伝子相関解析

DTNBP1 遺伝子では O'Donovan のグループで統合失調症⁷⁾と精神病性双極性障害⁸⁾で共に有意な関連が示された P1655 (rs2619539)、P1635 (rs3213207)、SNPA (rs2619538) の3つの SNP、DAOA 遺伝子では、やはり、統合失調症などでの解析がよく行われている6座位、M12 (rs3916965), M15 (rs2391191), M18 (rs947264), M22 (rs778293), M23 (rs3918342), M24 (rs1421292)を、SRR 遺伝子はプロモーター領域の3座位、SNP 3 (-757G>A, rs2224770), SNP 4 (-565C>T, rs3760229), SNP 5 (IVS1a+465G>C, rs408067)を解析対象とした。NMDA 受容体受容体サブタイプ遺伝子では、GRIN1 は22エクソンからなる全長29Kb、GRIN2A は15エクソンからなる全長429Kb、GRIN2B は13エクソンからなる全長418Kbであり、いずれも多くも多くの遺伝子多型が登録されているが、missense や nonsense 変異で多型頻度が NCBI データベースで確認されているものはない。そこで、これまでに精神疾患との相関が報告されている多型を解析対象に選択した。GRIN1 遺伝子では、rs6560665、rs2301364、hcv1840191 を解析対象としたが、これらの領域の haplotype が統合失調症と相関したと報告されている⁹⁾。GRIN2A では約3Kb 上流の(GT)_n 繰り返し多型を解析したが、この多型は日本人において統合失調症と相関が報告されており¹⁰⁾、また、この多型が生理機能を有していることも確認されている。GRIN2B では統合失調症と相関が報告された5' flanking の rs101938¹¹⁾と、双極性障害で相関がみられた3'非翻訳領域の rs1805502¹¹⁾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。各遺伝子型は、RFLP 法、直接シーケンス法、TaqMan SNPgenotyping assay によって調べた。(TG)_n 多型は fragment length を測定し、リピート数を算出した。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二乗検定、Mann-Whitney U 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、

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)、STATview V5 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、どれも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。臨床表現型での検討では、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)。P1655、P1635、SNPA は連鎖不平衡を示し、この3遺伝子座でのハプロタイプ解析でも、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)、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(表3、P=0.0012、オッズ比14.9、95%信頼区間3.5-64.2)。

表1. DTNBP1 遺伝子と覚せい剤精神病的相関解析

P1655	rs2619539	N	Genotype			P	Allele		P
			CC	CG	GG		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)	0.078
P1635	rs3213207	N	Genotype			P	Allele		P
			AA	AG	GG		A	G	
Control		243	239(98.4)	4(1.6)	0(0.0)		482(99.2)	4(0.8)	
MAP Psychosis		197	179(89.8)	22(11.2)	0(0.0)	0.000025	372(84.4)	22(5.6)	0.000030
SNPA	rs2619538	N	Genotype			P	Allele		P
			AA	AT	TT		A	T	
Control		232	225(97.0)	7(3.0)	0(0.0)		457(88.5)	71(13.5)	
MAP Psychosis		197	182(92.4)	15(7.6)	0(0.0)	0.046	379(86.2)	15(3.8)	0.049