

Fig. 1 Spinophilin タンパクの構造

細胞骨格タンパク・モノアミン受容体・ホスファターゼなどと結合するドメインおよび種々のシナプス蛋白と結合する PDZ ドメインをもつ (Sarrouilhea らの図を改変<sup>13)</sup>)

において、依存性薬物への発達に伴う応答変化が著しい大脳新皮質および視床で、薬物性精神障害に関与する候補遺伝子を検索してきた<sup>5,6,7,15)</sup>。

これらの遺伝子は、細胞骨格系タンパクを結合するシナプス足場タンパクや、細胞間マトリックスタンパクをコードすることや、MAP の急性または慢性投与後に樹状突起の異常が報告されていることなどから、本年度は、樹状突起に豊富に存在し、足場タンパクとしてシナプスの形態的・機能的変化に関与すると考えられており、薬物依存および統合失調症との関連が指摘されている spinophilin タンパク (Fig. 1)<sup>13)</sup> をコードする遺伝子の発現について、大脳新皮質における依存性薬物の影響を検討した。

## B. 研究方法

今回報告した研究は、東京医科歯科大学の実験動物委員会の承認を得た上、倫理ガイドラインを遵守して行った。

### 1. 実験動物および薬物<sup>2)</sup>

動物実験には、生後 50 日令の Wistar 系雄性ラットを用いた。動物は 25.0±0.5℃、湿度 55%、8 時より 20 時を明期とする明暗条件下で飼育した。PCP は山之内製薬 (現、アステラス製薬) のご好意で合成・分与していただいた。そのほかの試薬は、すべて市販のものを用いた。

薬物投与は、皮下 (s.c.) あるいは腹腔内 (i.p.) への注射により行った。対照群の動物には注射溶媒を投与した。薬物の投与量は、常に free base で計算した。

### 2. 遺伝子発現の定量的解析<sup>2)</sup>

Spinophilin 遺伝子発現の定量的解析のため、既報に従い<sup>5,6,7,15)</sup>、ラット大脳新皮質組織から totalRNA を調整し、これから合成した cDNA を、10 倍量の TE buffer で希釈した。この cDNA 溶液 5ul を以後の定量的 PCR のテンプレートとして用いた。標的遺伝子の発現量補正のための内部標準としては GAPDH 転写産物を用いた。

転写産物の定量は、既報の coamplification RT-PCR 法により行った<sup>7)</sup>、種々の薬物処置によ

Table 1. Spinophilin遺伝子mRNAの変化

薬物 (mg/kg)	投与条件	変化	備考
MAP (4.8)	急性投与	減少	3, 6, 24時間後は不変
Cocaine (30)	急性投与	減少	
Nomifensine (40)	急性投与	減少	
MAP (4.8) + Saline	急性投与 + 併用投与	減少	MAPの急性効果に D1遮断薬の影響なし
MAP (4.8) + SCH23390 (0.5)	急性投与 + 併用投与	減少	
MAP (4) + Saline	反復併用投与	減少	基礎的発現の減少に D1遮断薬の影響なし
MAP (4) + SCH23390 (0.5)	反復併用投与	減少	
Saline + MAP (1.6)	反復投与+チャレンジ	減少	MAP反復投与により MAPの効果が消失
MAP (4) + MAP (1.6)	反復投与+チャレンジ	不変	

- ・ 定量はMAP投与1時間後
- ・ SCH23390またはsalineの併用投与はMAP投与30分前
- ・ 反復投与は1日1回5日間で終了19日後に定量（チャレンジ）

ってほとんど変動がないと考えられる 28S ribosomal RNA を同一チューブ内で同時に増幅し、目的とする遺伝子転写産物の発現量を 28S ribosomal RNA の発現量で補正した。すなわち、3'末端をリン酸化処理した特殊なオリゴマーを一定の比率で加えることによって28sの増幅のカイネティクスを調整し、できるだけ広い範囲のサイクル数で目的とする転写産物と同じ条件で定量性が得られるように工夫した。

#### 4. 統計解析<sup>2)</sup>

データの統計的解析においては、2群間の平均値の比較は Student's t-test または Cokran-Cox t-test を使って行った。多群間 (3群以上) の比較には、一元分散分析 (one-way ANOVA) または Kruskal-Wallis テストにもとづく、多重比較を用いた。

### C. 研究結果

#### 1. MAP 投与後の大脳新皮質における spinophilin

遺伝子発現の経時的変化 (Table 1)

MAP 投与 (4.8 mg/kg, s.c.) 成熟ラット (50 日齢) の大脳親皮質において spinophilin mRNA の発現量が 1 時間後に有意に減少したが、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

2. MAP 以外の DA 作動薬投与後の大脳新皮質における spinophilin 遺伝子発現の変化 (Table 1)

MAPと同様に、反復投与により、依存性薬物による易再発性精神病状態や薬物渴望のモデルと考えられている逆耐性現象を引き起こす、cocaine (30 mg/kg) および nomifensine (40mg/kg) の急性投与60分後でも有意な減少が認められた。

3. MAP 急性投与時の spinophilin 遺伝子発現の変化に対する D1 型 DA 受容体遮断薬の影響 (Table 1)

これに対して、MAP反復投与時に併用すると、逆耐性の形成を阻害するD1型DA受容体遮断薬の SCH23390 (0.5mg/kg, i.p.) を、MAP急性投与前に

処置しても spinophilin 遺伝子の発現減少を抑制しなかった。

#### 4. MAP 反復投与後の大脳新皮質における spinophilin 遺伝子発現の変化 (Table 1)

MAP (4ng/kg) を5日間、1日1回反復投与した後19日間休薬した、逆耐性現象が確認される動物の大脳新皮質では、spinophilin 遺伝子の基礎的発現が有意に低下した。この低下は、MAP 反復投与時に D1 型 DA 受容体遮断薬を併用投与し、行動上の逆耐性現象が認められなくなった動物でも、観察された。

#### 5. MAP 反復投与動物の大脳新皮質における MAP チャレンジ後の spinophilin 遺伝子発現の変化 (Table 1)

上記「4.」とは別の動物で、MAP (4ng/kg) を5日間、1日1回反復投与した後19日間休薬したところ、逆耐性現象と spinophilin 遺伝子の基礎的発現の低下が再現された。この条件においては、生理食塩水を反復投与した対照群に MAP (1.6ng/kg) をチャレンジしたときに見られる、大脳新皮質の spinophilin mRNA 発現の抑制が消失することがわかった。

### D. 考察

今年度の研究により、MAP の急性および慢性投与により、大脳新皮質における樹状突起関連タンパク spinophilin をコードする遺伝子の発現が減少することが初めて明らかになった。急性投与の効果は一過性であり、D1DA 受容体遮断薬によって拮抗されなかった。

MAP 急性投与による spinophilin 遺伝子の発現低下は、他の DA 作動薬の cocaine や nomifensine でも生ずることから DA 伝達の亢進と関係すると考えられるが、D1DA 受容体遮断薬 SCH23390 によって阻害されないため、D1 受容体刺激が必要な逆耐性現象の形成には直接関与しないと推察される。実際に、逆耐性現象の成立が D1 受容体遮断薬によっ

て見られなくなった動物でも、本現象が認められる動物と同様に、大脳新皮質 spinophilin 遺伝子の基礎的発現の減少が観察された。

さらに、MAP 反復投与後の大脳新皮質では、spinophilin 遺伝子の基礎的発現減少だけでなく、MAP チャレンジへの応答性の抑制が、長期間維持されている結果は、spinophilin が樹状突起の形態および機能の調節に関係している点<sup>14)</sup>を考え合わせると、依存性薬物が引き起こす逆耐性現象以外の神経機構の可塑的变化に、本遺伝子や産生タンパクが D1 受容体以外の分子との相互作用を介して重要な役割を果たすことを示唆している。従来の研究では、逆耐性現象が成立した動物の線条体・辺縁系・間脳などでは spinophilin タンパクがむしろ増加し<sup>1)</sup>、spinophilin 遺伝子ノックアウトマウスでは、モルフィンによる報酬行動への感受性増加が出現する<sup>2)</sup>などの所見が得られており、spinophilin の発現または機能の低下は、薬物依存およびそれに関連する認知機能障害の形成と維持に関わる可能性がある。

一方、統合失調症患者死後脳において、BA 41・BA 42 の3層深部で spinophilin 様免疫反応を示すスパインの減少<sup>13)</sup>や海馬の spinophilin mRNA の減少<sup>8)</sup>が報告され、MAP の急性または慢性投与動物の前頭葉皮質では樹状突起の減少や異常が見いだされていること<sup>3,4)</sup>から、依存性薬物による統合失調症様症状の発現機序と spinophilin との関連が注目される。

今後は、spinophilin 遺伝子の薬物依存とそれに伴う精神症状の分子基盤や、これらの治療法開発の標的としての意義を明らかにするため、MAP による spinophilin 遺伝子発現低下について、その発達や、依存性薬物に対して、薬物性精神障害モデルの臨界期頃に応答を変化させる遺伝子との相互作用を検討する必要がある。

### E. 結論

依存性薬物がラット大脳新皮質における樹状突起関連分子の spinophilin の発現に与える影響を検討し、MAP（覚せい剤）の急性投与により一過性減少が見られ、反復投与後に逆耐性現象が成立している状態では、基礎的発現の低下と MAP チャレンジによる減少の消失が認められることが明らかになった。薬理的検討から、spinophilin 遺伝子発現の変化は DA 伝達との関係が示唆されたが、DA 作動薬が引き起こす逆耐性現象の形成や維持における役割を支持する所見は得られなかった。MAP による前頭葉の樹状突起の減少や異常、spinophilin 遺伝子欠損マウスでの報酬行動の増大、統合失調症患者死後脳の大脳新皮質における spinophilin 遺伝子またはタンパク質の減少などが報告されていることを考え合わせると、本年度の研究結果は、大脳新皮質の spinophilin が MAP による逆耐性現象以外の長期持続性の変化の形成と維持に関与することを示唆しており、薬物による依存や精神障害が樹状突起異常と関係する可能性が注目される。

#### [参考文献]

1. Boikess SR., Marshall JF.: A sensitizing d-amphetamine regimen induces long-lasting spinophilin protein upregulation in the rat striatum and limbic forebrain. *Eur J Neurosci.* 28(10): 2099-2107. 2008.
2. Charlton JJ., Allen PB., Psifogeorgou K., Chakravarty S., Gomes I., Neve RL., Devi LA., Greengard P., Nestler EJ., Zachariou V.: Multiple actions of spinophilin regulate mu opioid receptor function. *Neuron.* 58(2):238-247. 2008.
3. Coutinho A., Flynn C., Burdo TH., Mervis RF., Fox HS.: Chronic methamphetamine induces structural changes in frontal cortex neurons and upregulates type I interferons. *J Neuroimmune Pharmacol.* 3(4):241-245. 2008.
4. Dawirs RR., Teuchert-Noodt G., Busse M.: Single doses of methamphetamine cause changes in the density of dendritic spines in the prefrontal cortex of gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Neuropharmacology.* 30(3):275-282. 1991.
5. 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.
6. 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 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.
7. Kajii Y., Muraoka S., Hiraoka S., Fujiyama K., Umino A., Nishikawa T.: A developmentally regulated and psychostimulant-inducible novel rat gene *mrt1* encoding PDZ-PX proteins isolated in the neocortex. *Molecular Psychiatry* 8, 434-444, 2003.
8. Law AJ., Weickert CS., Hyde TM., Kleinman JE., Harrison PJ.: Reduced spinophilin but not microtubule-associated protein 2 expression in the hippocampal formation in schizophrenia and mood disorders: molecular evidence for a pathology of dendritic spines. *Am J Psychiatry.* 161(10):1848-1855. 2004.
9. 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.
10. Nishikawa T., Umino A., Kashiwa A., Ooshima A., Nomura N., Takahashi K.: 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.

11. Paus T., Keshavan M., Giedd J.N.: Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci.* 9:947-957, 2008.
12. Sato D., Umino A., Kaneda K., Takigawa M., Nishikawa T.: Developmental changes in distribution patterns of phencyclidine-induced c-Fos in rat forebrain. *Neuroscience Letters* 239: 21-24, 1997.
13. Sarrouilhe D., di Tommaso A., Métyayé T., Ladeveze V.: Spinophilin: from partners to functions. *Biochimie.* 88(9): 1099-1113, 2006
14. Sweet R.A., Henteloff R.A., Zhang W., Sampson A.R., Lewis D.A.: Reduced dendritic spine density in auditory cortex of subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 34(2):374-389. 2009.
15. 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.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

[原著]

1. 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.

2. Oshima K, Okimura T, Yukizane T, Yasumi K, Iwawaki A, Nishikawa T, Hanamura S. Reliability and diagnostic validity for schizophrenia of Japanese version of the Bonn Scale for Assessment of Basic Symptoms (BSABS). *J Med Dent Sci.* 57:83-94, 2010.
3. Kuroda Y, Motohashi N, Ito H, Ito S, Takano A, Takahashi H, Nishikawa T, Suhara T. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation failed to change dopamine synthesis rate: Preliminary L-[b-11C]DOPA positron emission tomography study in patients with depression, *Psychiatry and Clinical Neurosciences.* 64:659-662, 2010.
4. 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 Geriatr Psychiatry.* 18:743-753, 2010.
5. 佐々木健至, 行実知昭, 熱田英範, 石川洋世, 吉池卓也, 竹内 崇, 大島一成, 山本直樹, 車地暁生, 西川 徹. 幻覚妄想状態を呈したチアミン欠乏症の1例-チアミン血中濃度と治療反応性-. *精神神経学雑誌.* 112(2):97-110, 2010.
6. 竹内 崇, 西川 徹. Perospirone と気分安定薬の併用により病相予防が可能となった双極性障害の2症例. *精神科治療学* 25(9):1257-1262, 2010.
7. 藤田宗久, 上里彰仁, 川上礼子, 竹内崇, 西川 徹, 車地暁生. 松果体・鞍上部 germinoma 治療経過中に緊張病、その後躁状態を繰り返した1症, *精神科* 17(6):643-647, 2010.

[著書]

1. 西川 徹. III 精神薬理学 3. D-セリンと統合失調症. 神庭重信・加藤忠史(編). 専門医のための精神科臨床リュミエール 16 脳科学エッセンシャル-精神疾患の生物学的理解のために. 東京, 中山書店, 209-211, 2010.

[総説]

1. 西川 徹. D-セリンの脳機能への関与. *BIO INDUSTRY.* 『特集 D-アミノ酸の科学』 27:13-20, 2010.
2. 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. 特集 : 統合失調症グルタミン酸系治療薬の臨床開発と基礎研究. 日本神経精神薬理学雑誌(Jpn. J. Neuropsychopharmacol.), 29:201-206, 2010.

3. 西多昌規, 西川 徹. 神経診察法の基本とピットフォール 精神症状と兆候 *Clinical Neuroscience*. 28:1340-1341, 2010.
4. 成島健二, 西川 徹. 新薬展望 2010 第 III 部 治療における最近の新薬の位置付け (薬効別) ~新薬の広場~ 統合失調症治療薬・抗精神病薬. 医薬ジャーナル増刊号 新薬展望 46(S-1):330(540)-341(551), 2010.

## 2. 学会発表

(国際学会での発表)

1. Uezato A, Kimura-Sato J, Yamamoto N, Iijima Y, Kunugi H, Nishikawa T. A genetic association between schizophrenia and synapse-associated protein 97 (SAP97) gene. XXVII CINP Congress, Hong Kong, June 6-10, 2010. *Int J Neuropsychopharmacol*, 13(S1):171, 2010.

(国内学会での発表) : 特別講演・シンポジウム

1. 西川 徹. 新規抗精神病薬の可能性~第二世代薬の D2 以外の標的分子と第三世代薬への展開~, 統合失調症治療セミナー IN 信州, 松本, 2010 年 7 月 9 日.
2. 西川 徹. 統合失調症の治療に向けた分子病態研究戦略 「病態脳科学関連ワークショップ・脳疾患研究の新しい潮流」平成 22 年度「包括脳ネットワーク」夏のワークショップ, 札幌, 2010 年 7 月 28 日.
3. 西川 徹. 統合失調症におけるシナプスグリア系病態の評価・修復への臨床・基礎融合的アプローチ. *Neuro 2010* サテライトシンポジウム 2010 年度文部科学省関連脳科学研究事業合同ワークショップ「脳科学におけるヒト研究と動物研究のクロスオーバー」, 神戸, 2010 年 9 月 1 日.
4. 西川 徹. 統合失調症の分子機構への発達神経薬理学的アプローチ(A developmental neuropharmacological approach to the molecular basis of schizophrenia). *Neuro2010*, 神戸, 2010 年 9 月 3 日.

5. Nishikawa T. D-Serine-mediated Glia-synapse Interaction and Schizophrenia. The 29th Naito Conference on GLIA WORLD, Hayama, Kanagawa, Japan, October 8, 2010.
6. 西川 徹. 精神科薬物療法における将来展望—基礎的観点から臨床まで—. 郡山学術講演会, 郡山, 2010 年 10 月 23 日.
7. 西川 徹. 統合失調症の病因論. 第 20 回地域精神保健講座, 東京, 2010 年 11 月 26 日.
8. 西川 徹. 統合失調症発症の分子機構—なぜ思春期以降なのか—. 第 43 回精神神経系薬物治療研究報告会, 大阪, 2010 年 12 月 3 日.

(国内学会での発表) : 一般学会

1. 小方茂弘, 大島一成, 田村越紘, 久光麻理子, 高橋英至, 横関博雄, 車地暁生, 西川 徹. 向精神薬を投与中に膿疱型薬疹を呈した統合失調症の 1 例. 第 88 回東京精神医学会学術集会, 東京, 2010 年 2 月 27 日.
2. 海野真一, 山本直樹, 荒木誠, 海野麻未, 上里彰仁, 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, 福岡, 2010 年 3 月 27 日.
3. 尾崎麻美, 西多昌規, 藤田宗久, 小山恵子, 石川欽也, 西川 徹. 塩酸ドネペジル投与によりレム睡眠行動異常が改善したレビー小体型認知症の 1 症例. 第 3 回南信州溪流学会, 飯田, 2010 年 4 月 17 日.
4. 尾崎麻美, 西多昌規, 藤田宗久, 小山恵子, 石川欽也, 西川 徹. Donepezil 投与にて REM 睡眠行動異常が改善したレビー小体型認知症の一例—投与前後での終夜脳波の比較検討. 第 106 回日本精神神経学会学術総会, 広島, 2010 年 5 月 20 日.
5. 山本直樹, 筒井啓太, 山本-著方真基子, 新垣浩, 車地暁生, 西川 徹. 成人発症型 (II) 型シトルリン血症の長期予後良好例の解析. 第 106 回日本精神神経学会学術総会, 広島, 2010 年 5 月 20 日.
6. 竹内 崇, 藤田宗久, 筒井啓太, 白井聖子, 上里彰仁, 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が術後せん妄に与え

る影響について、第 106 回日本精神神経学会  
学術総会、広島、2010 年 5 月 20 日。

7. 上里彰仁, 竹内 崇, 藤田宗久, 宮崎康成, 西川徹. 下垂体鞍上部・松果体部胚細胞腫の経過中に緊張病症状、過眠、躁症状と病態が推移した一例. 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋, 2010 年 7 月 1 日.
8. 藤田宗久, 西多昌規, 土井永史, 諏訪浩, 西岡久寿樹, 西川 徹. 線維筋痛症における終夜睡眠ポリグラフの検討. 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋, 2010 年 7 月 1 日.
9. 山本直樹, 涌井隆行, 塩江遼太, 海野真一, 谷口 豪, 海野麻未, 西川 徹. 大脳皮質における D-セリン応答遺伝子の検索と統合失調症との相関解析. Neuro2010, 神戸, 2010 年 9 月 2 日.
10. 海野麻未, 岩間久行, 西川 徹. ラット内側前頭葉皮質における細胞外 D-セリン濃度の GABA 伝達系による制御. Neuro2010, 神戸, 2010 年 9 月 2 日.
11. 海野真一, 山本直樹, 竹林裕直, 海野麻未, 車地暁生, 西川 徹. 統合失調症様症症状を誘発する NMDA 受容体遮断薬フェンサイクリジンを全身投与したラットの大脳新皮質における遺伝子発現の発達に伴う変化. Neuro2010, 神戸, 2010 年 9 月 2 日.
12. 竹内 崇, 西川 徹. Perospirone の増強療法により病相予防が可能となった双極性障害の 2 症例. 第 20 回日本臨床精神神経薬理学会・第 40 回日本神経精神薬理学会合同年会, 仙台, 2010 年 9 月 17 日.
13. 西川 徹, 嶋津 奈, 上里彰仁, 海野麻未, 山本直樹. 統合失調症の病態における D-セリンシステムの関与の可能性. 第 6 回 D-アミノ酸研究会学術講演会, 富山, 2010 年 9 月 17 日.
14. 上里彰仁, 山本直樹, McCullumsmith RE, Meador-Woodruff JH, 木村-佐藤潤子, 飯嶋良味, 功刀浩, 西川徹. 統合失調症におけるグルタミン酸神経伝達関連遺伝子の性差. 第 32 回日本生物学的精神医学会, 小倉, 2010 年 10 月 8 日..

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 覚せい剤関連精神障害と活性型ミクログリア密度との関連性に関する研究

研究分担者：伊豫雅臣<sup>1</sup>

研究協力者：関根吉統<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>千葉大学大学院医学研究院精神医学, <sup>2</sup>千葉大学社会精神保健教育研究センター治療・社会復帰支援研究部門)

### [研究要旨]

従来、我々は覚せい剤 (methamphetamine) の使用が、ヒトの脳内においてミクログリアの過剰な活性化を惹起することを明らかにした。しかし、それらが覚せい剤により引き起こされる精神症状と関係するか否かは不明である。そこで本年は、覚せい剤使用者の活性型ミクログリア密度と精神症状についての関連性を検討した。対象は覚せい剤使用者で現在同薬を断薬しているもの 12 名である。精神症状の評価には簡易精神症状評価尺度陽性症状下位スコアを用いた。統計解析には Kendall's  $\tau$  を用いた。その結果、前頭葉の活性型ミクログリアの密度と簡易精神症状評価尺度陽性症状下位スコアとの間に負の相関が認められた。従って、前頭葉における活性型ミクログリアの増加が覚せい剤使用者の精神病症状と関連していることが示唆された。このことから、ミクログリアの活性化を抑制するミノサイクリン等の抗炎症剤が覚せい剤関連精神障害に有効であることが推測された。

### A. 研究目的

近年、覚せい剤により惹起された神経傷害に反応して、ミクログリアが活性化されることが示唆されている。過度に活性化されたミクログリアは神経傷害因子を産生することがわかっている (neuroinflammation)。これらから、覚せい剤使用者では、活性型ミクログリアが過度に増大しており、それが覚せい剤関連精神障害の重症度と関連しているのではないかと考えた (図 1 参照)。そこで、覚せい剤使用者における活性型ミクログリアの脳内における密度、及び、その度合いと精神病症状の強度との関連性を検討することにより、覚せい剤関連精神障害と活性型ミクログリア密度との関連性について明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

対象は覚せい剤使用者 12 名及び健常者 12 名である。精神症状評価には、簡易精神症状評価尺度陽性症状下位スコア (精神病症状が大きいほどスコアが高くなる) を用いた。トレーサは、活性型ミクログリアに選択的に結合する [<sup>11</sup>C](R)PK-11195 を用いた。活性型ミクログリアの密度の算出には健常者の時間放射能曲線を入力関数とした 2-コンパートメントモデルを用いた (Sekine et al, J Neurosci 2008)。関心領域は、ドパミン/セロトニン神経の分布豊富な中脳、線条体、視床、前頭葉とした。

PET 計測に先立ち、まず 3-dimensional MRI を撮像する。撮像パラメーターは、Repetition time/echo time, 200 msec/23 msec; 75° flip angle; 2-mm slice



thickness with no gap; 256 × 256 matrices である。撮像された情報をもとに、PET 及び MRI ガントリ－を AC-PC ラインを中心に平行になるようセッティングする。これにより、MRI と PET を superimpose する際の image reslicing が不要となる。従って、より厳密かつ正確な ROI の設定が可能となる。

スキャン・プロトコールであるが、トレーサ静注後、ダイナミックスキャンを開始する。その間、10 秒から 15 分の間隔で動脈血漿を採取する。採取した血液サンプルは thin-layer chromatography および storage phosphorscreen bioimaging analyzer を用いて未代謝トレーサのレベルを測定する。

本研究では、PET 検査までの断薬期間を確認するため、研究への参加に同意して頂いた覚せい剤使用者 10 名は、PET 計測まで、薬物依存治療ミーティング (毎週一度開催される薬物依存リハビリテーションプログラムであり、参加する際、覚せい剤、MDMA、コカイン、オピエート等が検出可能な尿検査キット [Triage8, Biosite Diagnostics, CA] を施行し、覚せい剤を使用していないことを確認する) に現在も継続して参加している。上述の尿検査キットでは検出できない有機溶剤の使用に関しては、有機溶剤使用のマーカーである尿中馬尿酸の有無を検査することによりスクリーニングした。

### C. 研究結果

健常者と比較し、覚せい剤使用者では関心領域すべてにおいて活性型ミクログリアの密度が高かった ( $p < 0.01$ , Mann-Whitney U test) (図 2 参照)。

また、前頭葉の活性型ミクログリアの密度と簡易精神症状評価尺度陽性症状下位スコアとの間に負の相関が認められた ( $p < 0.05$ , Kendall's  $\tau$ ) (図 3 参照)。

### D. 考察

覚せい剤使用者では、健常者と比較して、活性型ミクログリア密度が有意に増加していることが示されている (Sekine et al, J Neurosci 2008)。今回測定した 4 領域すべてにおいても覚せい剤使用者で活性型ミクログリアが有意に増加していることは、この結果を支持するものであった。

さらに、本研究では、前頭葉の活性型ミクログリアの密度と簡易精神症状評価尺度陽性症状下位スコアとの間に負の相関が認められた。このことから、覚せい剤により惹起された精神病症状には、過度に活性化されたミクログリア、すなわち neuroinflammation が関与していることが示唆された。

近年、霊長類を用いた PET 研究により、neuroinflammation を抑制する抗生物質であるミノサイクリンが、覚せい剤による神経傷害を抑えることが報告された。(Hashimoto et al, Biol Psychiatry 2007)

事実、覚せい剤使用に基づく難治性の幻聴にミノサイクリンが有効であることを経験した (Tanibuchi et al, Gen Hosp Psychiatry 2010)。

これらのことを勘案すると、臨床場面において覚せい剤使用者における長期持続性の神経傷害を最小限に食い止めるには、速やかに覚せい剤使用を中断し、抗炎症作用を有するミノサイクリンなどによる早期治療介入をすることにより、neuroinflammation を抑えることが極めて重要であることが示唆された。

### E. 結論

覚せい剤の使用によって惹起された活性型ミクログリア (neuroinflammation) は、覚せい剤関連精神障害と関連していることが示唆された。

図 1. 活性型ミクログリアと覚せい剤関連精神障害の発生機序に関する模式図

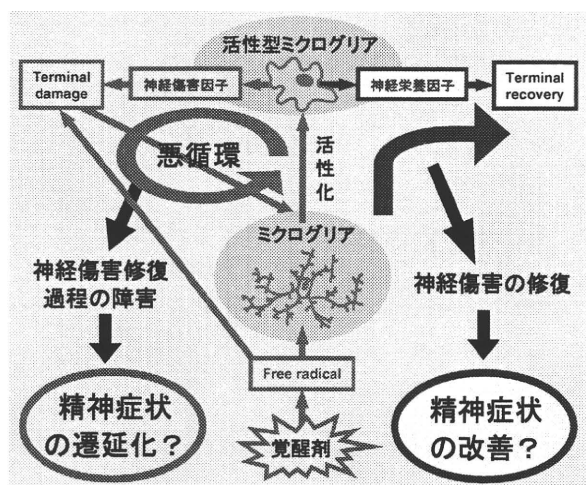


図 2. 活性型ミクログリアの可視化

下は活性型ミクログリアに結合するトレーサの集積画像と MRI 画像を重ねたものである。覚せい剤使用者の方（左）が健常者（右）に対してトレーサの集積が多いことがわかる。

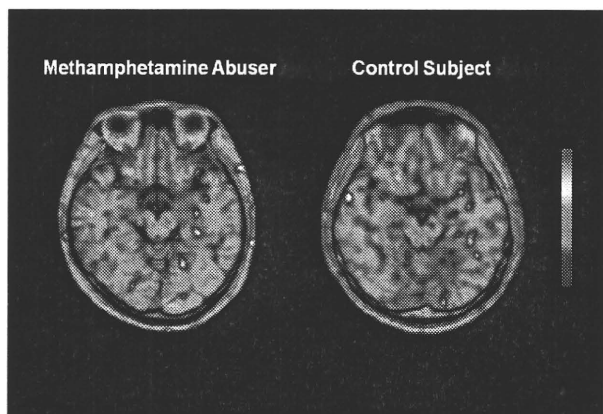
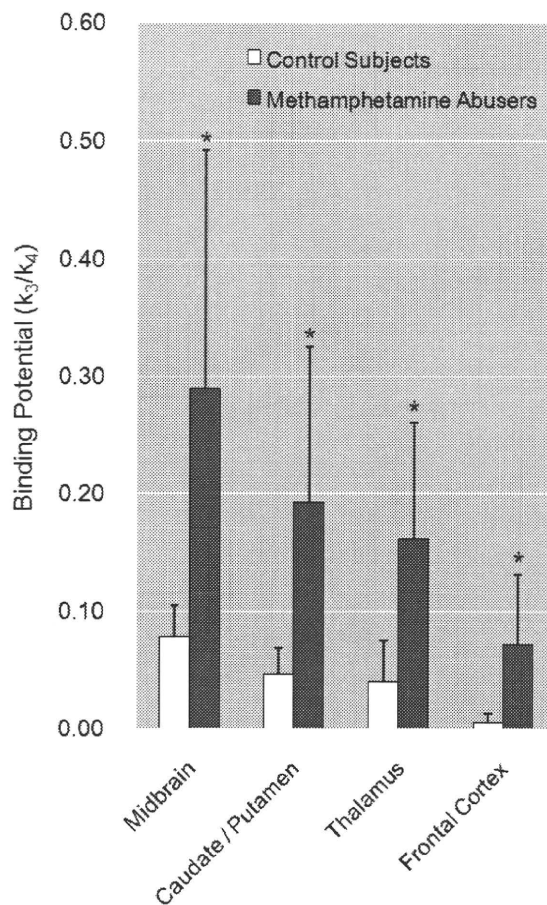


図 3. 活性型ミクログリアの密度

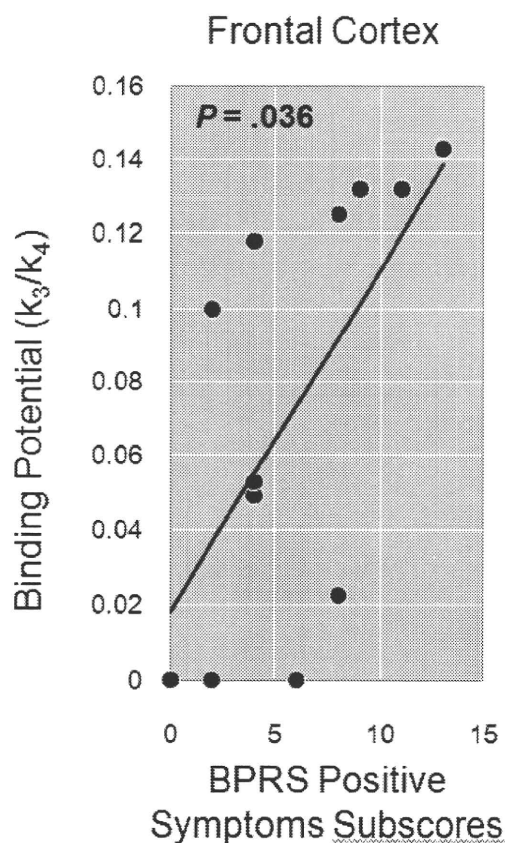
横軸に関心領域、縦軸に活性型ミクログリアの密度を表示した。覚せい剤使用者では、健常者と比較し、計測した4つの領域全てにおいて有意に活性型ミクログリア密度が上昇していた。



\* $p < 0.01$ , Mann-Whitney U test

図 4. 前頭葉における活性型ミクログリア密度と精神病症状の強度との関連

横軸が精神病症状の強度、縦軸がミクログリア密度である。この図からわかるように、前頭葉における活性型ミクログリアの密度と精神病症状の強度には有意な正の相関があった。



\* $p < 0.05$ , Kendall's  $\tau$

[参考文献]

Hashimoto K, Tsukada H, Nishiyama S, Fukumoto D, Kakiuchi T, Iyo M. Protective effects of minocycline on the reduction of dopamine transporters in the striatum after administration of

methamphetamine: a positron emission tomography study in conscious monkeys. *Biol Psychiatry.*, 61, 577-81 (2007)

Sekine Y, Ouchi Y, Sugihara G, Takei N, Yoshikawa E, Nakamura K, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Suda S, Suzuki K, Kawai M, Takebayashi K, Yamamoto S, Matsuzaki H, Ueki T, Mori N, Gold MS, Cadet JL. Methamphetamine causes microglial activation in the brains of human abusers. *J Neurosci.*, 28, 5756-61 (2008)

Tanibuchi Y, Shimagami M, Fukami G, Sekine Y, Iyo M, Hashimoto K. A case of methamphetamine use disorder treated with the antibiotic drug minocycline. *Gen Hosp Psychiatry.*, 32, 559.e1-3 (2010)

F. 健康危険情報  
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tadokoro S, Okamura N, Sekine Y, Kanahara N, Hashimoto K, Iyo M. Chronic Treatment With Aripiprazole Prevents Development of Dopamine Supersensitivity and Potentially Supersensitivity Psychosis. *Schizophr Bull.*, Mar, Epub ahead of print (2011)
2. Kishi T, Fukuo Y, Okochi T, Kitajima T, Kawashima K, Naitoh H, Ujike H, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N. Serotonin 6 receptor gene is associated with methamphetamine-induced psychosis in a Japanese population. *Drug Alcohol Depend.*, 113, 1-7 (2011)
3. Tanibuchi Y, Shimagami M, Fukami G, Sekine Y, Iyo M, Hashimoto K. A case of methamphetamine use disorder treated with the antibiotic drug minocycline. *Gen Hosp Psychiatry.*, 32, 559.e1-3 (2010)

4. Kobayashi H, Ujike H, Iwata N, Inada T, Yamada M, Sekine Y, Uchimura N, Iyo M, Ozaki N, Itokawa M, Sora I. The adenosine A2A receptor is associated with methamphetamine dependence/psychosis in the Japanese population. *Behav Brain Funct.*, 6, 50 (2010)
5. Niitsu T, Shirayama Y, Fujisaki M, Hashimoto K, Iyo M. Fluvoxamine improved cognitive impairments in a patient with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.*, 34, 1345-6. (2010)
6. Tanibuchi Y, Wu J, Toyohara J, Fujita Y, Iyo M, Hashimoto K. Characterization of [(3)H]CHIBA-1001 binding to alpha7 nicotinic acetylcholine receptors in the brain from rat, monkey, and human. *Brain Res.*, 1348, 200-8 (2010)
7. Arai M, Yuzawa H, Nohara I, Ohnishi T, Obata N, Iwayama Y, Haga S, Toyota T, Ujike H, Arai M, Ichikawa T, Nishida A, Tanaka Y, Furukawa A, Aikawa Y, Kuroda O, Niizato K, Izawa R, Nakamura K, Mori N, Matsuzawa D, Hashimoto K, Iyo M, Sora I, Matsushita M, Okazaki Y, Yoshikawa T, Miyata T, Itokawa M. Enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.*, 67, 589-97 (2010)
8. Ishii D, Matsuzawa D, Kanahara N, Matsuda S, Sutoh C, Ohtsuka H, Nakazawa K, Kohno M, Hashimoto K, Iyo M, Shimizu E. D-serine enhances extinction of auditory cued fear conditioning via ERK1/2 phosphorylation in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.*, 34, 639-44 (2010)
9. Shirayama Y, Moneoka K, Fukumoto M, Tadokoro S, Fukami G, Hashimoto K, Iyo M. Infusion of Allopregnanolone into the Hippocampus and Amygdala, but not into the nucleus accumbens and medial prefrontal cortex, produce antidepressant effect on the learned helplessness rats. *Hippocampus*, in press.
10. Fukami G, Hashimoto T, Shirayama Y, Hasegawa T, Watanabe H, Fujisaki M, Hashimoto K, Iyo M. Effects of etizolam and ethyl loflazepate on the P300 event-related potentials in healthy subject.

*Annals of Gen Psychiat*, 9:37.

## 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 薬物依存の再発防止に関する研究

研究分担者：池田和隆<sup>1</sup>

研究協力者：西澤大輔<sup>1</sup>、大谷保和<sup>1</sup>、高松幸雄<sup>1</sup>、曾良一郎<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>東京都精神医学総合研究所精神生物学分野, <sup>2</sup>東北大学大学院医学系研究科精神神経生物学分野)

### [研究要旨]

乱用薬物に対する依存や乱用薬物による精神病症状は、治療が難しく再発率が極めて高い。本研究では、乱用薬物によるこれらの精神障害の再発を防止することを目的としている。第一に、乱用薬物に対する感受性や乱用薬物による精神病発症脆弱性の遺伝的要因を明らかにし、ゲノム解析により再発リスクを予測する技術の開発を目指している。今年度は、覚せい剤依存患者のゲノム DNA および覚せい剤精神病に関わる臨床情報を 200 セット以上導入し、ドーパミンやオピオイドのシグナル伝達で重要な G 蛋白質活性型内向き整流性カリウム(GIRK)チャンネルに関して、遺伝子多型と発症脆弱性との関連解析を開始した。その結果、GIRK3 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を見出した。第二に、今までに開発した薬物再使用リスク評価尺度を用いることで、再発と関連する認知や行動の特徴を把握し、再発防止に繋げる技術の開発を目指している。今年度は、フランス人の精神科医が 6 ヶ月間研究に加わり、再飲酒リスク評価尺度のフランス語版を作成した。また、法務機関で薬物再使用リスク評価尺度が実施された際のデータを収集し、解析を開始した。

### 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、現在の医療においては、乱用薬

物の再使用や乱用薬物誘発性精神病のリスクを判定することは難しく、効果的な治療システムの構築を阻んでいる。

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ている。基礎研究としては、乱用薬物に対する感受性や乱用薬物による精神病発症脆弱性の遺伝的要因を明らかにし、ゲノム解析により再発リスクを予測する技術の開発を目指している。臨床研究としては、今までに開発した薬物再使用リスク評価尺度[文献 1, 2]を用いることで、再発と関連する認知や行動の特徴を把握し、再発防止に繋げる技術の開発を目指している (Figure 1)。

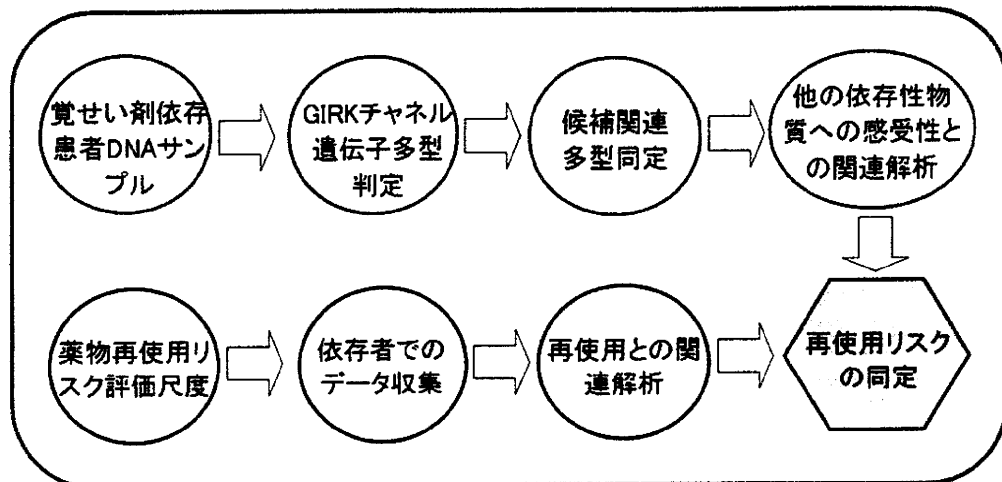


Figure 1 : 研究の流れ

3年間の研究計画の初年度である今年度は、乱用薬物の作用機序において重要な役割を果たすG蛋白質活性型内向き整流性カリウム(GIRK)チャンネルに注目し、その遺伝子多型と覚せい剤依存発症脆弱性との関連解析を目指した。また、尺度開発に関しては、従来の研究で独自に開発した再飲酒リスク評価尺度について、フランス語版の作成と、法務機関での普及を目指した。

## B. 研究方法

### 1. 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 `ggaccctccctccatactggttt` 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。

### 2. 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

ヒト GIRK1, GIRK3 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。また、GIRK3 サブユニットの C1339T 多型(GIRK3(1339T))をサイト特異

的変異導入法により作成した。これらのプラスミドを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/GIRK3 または GIRK1/GIRK3(1339T)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 の小さなチャンバーに入れ、高濃度カリウム液(hK液: 96 mM KCl, 2 mM NaCl, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 1.5 mM CaCl<sub>2</sub>, 5 mM HEPES)を2.5 ml/minで還流した。

エタノールを3 mM, 10 mM, 30 mM, 100mM, 300 mM, 1000 mM, 3000 mM の濃度となるようにhK液に溶解し、還流した。

## 3. 再飲酒リスク評価尺度のフランス語版の作成

再飲酒リスク評価尺度(Alcohol Relapse Risk Scale: ARRS)の日本語版を元とした。日本人とフランス人が親であり、日本語に長けたフランス人精神科医が中心となり、フランス語版の作成を進めた。日本語に長けた別のフランス人とともに、日本語版からフランス語版を作成した。そのフランス語版を元にして、フランス語に長けた日本人2名により、日本語版を作成した。この新たな日本語版を、オリジナルの日本語版と比較し、フランス語版の問題点を修正した。

## C. 研究結果

### 1. 覚せい剤依存と GIRK チャネル遺伝子多型との関連解析

我々は、G 蛋白質活性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(Figure 2)[文献3]。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[文献4]。そこで、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)。

また、GIRK チャ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。その結果も Table 1 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 1 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。

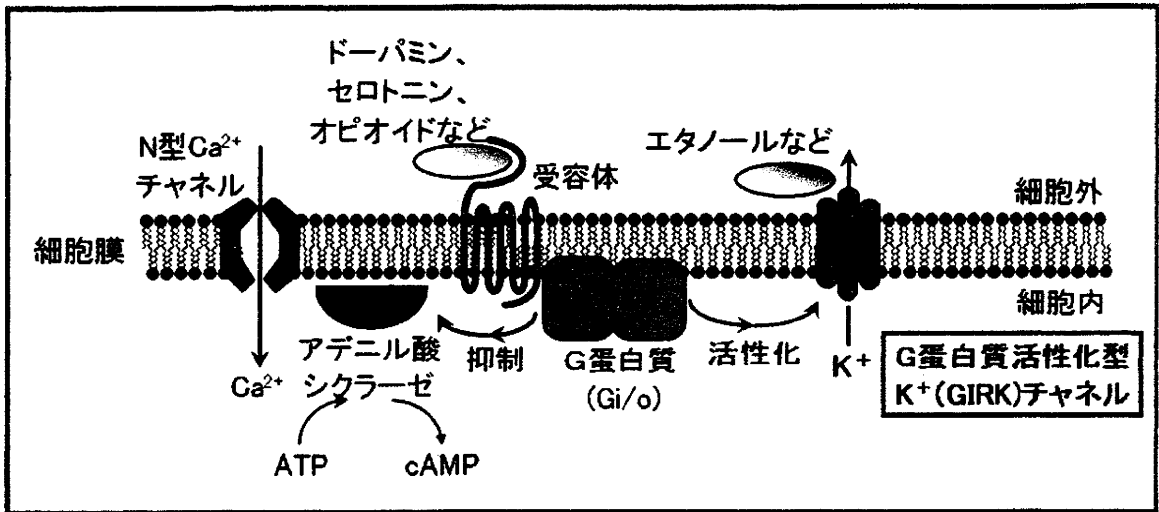


Figure 2: GIRK チャンネルが様々な依存性物質のシグナル伝達を担うことを示す模式図

GIRK チャンネルは、ドーパミン、セロトニン、オピオイドなどの受容体が活性化されると開口し、カリウムイオンを流して、細胞膜を過分極にさせ、細胞の活動を抑制する。また、エタノールなどのアルコールによって直接開口する。

Table 1

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

Position	GIRK3C1339T				
サンプル	遺伝子型 (%)			アリル頻度 (%)	
	C/C	C/T	T/T	C	T
健常者 (360人)	57%	37%	6%	76%	24%
覚醒剤依存患者 (208人)	50%	39%	11%	70%	30%
	* P=0.034			* P=0.01-	
Position	GIRK3C1339T				
サンプル	遺伝子型 (%)			アリル頻度 (%)	
	C/C	C/T	T/T	C	T
健常者 (360人)	57%	37%	6%	76%	24%
精神病予後 1ヶ月以内 (106人)	53%	41%	6%	74%	26%
精神病予後 6ヶ月以上 (71人)	51%	34%	15%	68%	32%
	* P=0.012			* P=0.036	



## 2. アフリカツメガエル卵母細胞実験系

GIRK1/GIRK3 ヘテロメリックチャネルも、GIRK1/GIRK3(1339T) ヘテロメリックチャネルも、濃度依存性にエタノールによって開口した。エタノール濃度 1000 mM および 3000 mM において、GIRK1/GIRK3(1339T) ヘテロメリックチャネルは、GIRK1/GIRK3 ヘテロメリックチャネルよりも有意に高い反応性を示した。

## 3. 再飲酒リスク評価尺度を用いた再発リスク予測

ARRS のフランス語版を作成し、バックトランスレーションなどにより検討して修正し、完成させた。ARRS フランス語版は、フランスにおいて実施中であり、フランスでの標準化に向けた研究を継続している。

刺激薬物再使用リスク評価尺度(SRRS)に対して、シンガポールと香港から使用の希望があり、了承した。香港の政府機関では SRRS の中国語版を作成し、この尺度を用いた研究への研究費助成を予定している。

## D. 考察

今回の研究により、GIRK チャ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、エタノールに対する感受性が異なることから、GIRK3C1339T 多型は機能的な多型であると考えられる。

ARRS および SRRS の外国語版が作成され始めており、日、英、仏、中の言語において使用が可能となった。また、法務機関においても SRRS が広く使用され始めており、再使用リスクを、機関をまたいで連続的にモニターすることが可能になりつつある。

## E. 結論

GIRK チャネル遺伝子多型 (GIRK3C1339T) が

覚せい剤依存および覚せい剤精神病発症脆弱性と関連する可能性が示唆された。また、SRRS およびARRSの国内外での普及が順調に進んでおり、依存症再発リスクの評価システムが構築されつつある。

## [参考文献]

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Kobayashi T, Ikeda K.: G protein-activated inwardly rectifying potassium channels as potential therapeutic targets. *Curr Pharm Des*, 12:4513-4523, 2006.
- 4) Morgan AD, Carroll ME, Loth AK, Stoffel M, Wickman K.: Decreased cocaine self-administration in Kir3 potassium channel subunit knockout mice. *Neuropsychopharmacology* 28:932-938, 2003.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### (1) 原著

1. Aoki J, Iwahashi K, Ishigooka J, Ikeda K. Association study on catechol-O-methyltransferase (COMT)

- Val158Met gene polymorphism and NEO-FFI. **Psychiatry Res** in press.
2. Kobayashi T, Nishizawa D, Ikeda K. Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K<sup>+</sup> channels by phencyclidine. **Curr Neuropharmacol** in press.
  3. Takamatsu Y, Yamamoto H, Hagino Y, Markou A, Ikeda K. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine, but not fluvoxamine, decreases methamphetamine conditioned place preference in mice. **Curr Neuropharmacol** in press.
  4. Hagino Y, Takamatsu Y, Yamamoto H, Iwamura T, Murphy DL, Uhl GR, Sora I, Ikeda K. Effects of MDMA on extracellular dopamine and serotonin levels in mice lacking dopamine and/or serotonin transporters. **Curr Neuropharmacol** in press.
  5. Takamatsu Y, Shiotsuki H, Kasai S, Iwamura T, Hattori N, Ikeda K. Enhanced hyperthermia induced by MDMA in parkin knockout mice. **Curr Neuropharmacol** in press.
  6. 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. **Curr Neuropharmacol** in press.
  7. Kasai S, Yamamoto H, Kamegaya E, Uhl GR, Sora I, Watanabe M, Ikeda K. Quantitative detection of mu opioid receptor: Western blot analyses using mu opioid receptor knockout mice. **Curr Neuropharmacol** in press.
  8. 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. **Curr Neuropharmacol** in press.
  9. Narita M, Matsushima Y, Niikura K, Narita M, Takagi S, Nakahara K, Kurahashi K, Abe M, Saeki M, Asato M, Imai S, Ikeda K, Kuzumaki N, Suzuki T (2010) Implication of dopaminergic projection from the ventral tegmental area to the anterior cingulate cortex in mu-opioid-induced place preference. **Addict Biol** 15:434-447.
  10. Hagino Y, Kasai S, Han W, Yamamoto H, Nabeshima T, Mishina M, Ikeda K (2010) Essential role of NMDA receptor channel epsilon4 subunit (GluN2D) in the effects of phencyclidine, but not methamphetamine. **PLoS ONE** 5:e13722.
  11. Ide S, Fujiwara S, Fujiwara M, Sora I, Ikeda K, Minami M, Uhl GR, Ishihara K (2010) Antidepressant-like effect of venlafaxine is abolished in mu-opioid receptor-knockout mice. **J Pharmacol Sci** 114:107-110.
  12. Aoki J, Ikeda K, Murayama O, Yoshihara E, Ogai Y, Iwahashi K (2010) The association between personality, pain threshold and a single nucleotide polymorphism (rs3813034) in the 3'-untranslated region of the serotonin transporter gene (SLC6A4). **J Clin Neurosci** 17:574-578.
  13. Shiotsuki H, Yoshimi K, Shimo Y, Funayama M, Takamatsu Y, Ikeda K, Takahashi R, Kitazawa S, Hattori N (2010) A rotarod test for evaluation of motor skill learning. **J Neurosci Methods** 189:180-185.
  14. Aoki J, Hayashida M, Tagami M, Nagashima M, Fukuda K, Nishizawa D, Ogai Y, Kasai S, Ikeda K, Iwahashi K (2010) Association between 5-hydroxytryptamine 2A receptor gene polymorphism and postoperative analgesic

requirements after major abdominal surgery. **Neurosci Lett** 479:40-43.

15. Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K (2010) Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K<sup>+</sup> channels by the selective norepinephrine reuptake inhibitors atomoxetine and reboxetine. **Neuropsychopharmacology** 35:1560-1569.
  16. Ide S, Sora I, Ikeda K, Minami M, Uhl GR, Ishihara K (2010) Reduced emotional and corticosterone responses to stress in mu-opioid receptor knockout mice. **Neuropharmacol** 58:241-247.
- (2) 総説
1. 池田和隆 (2010) 痛みと鎮痛における個人差の遺伝子メカニズム. In: 別冊・医学のあゆみ 原始感覚と情動—生体防御系としての情動機構とその破綻(福土審編), pp38-42. 東京: 医歯薬出版株式会社.
  2. 小林徹, 池田和隆 (2010) GIRK チャネル. 生体の科学 61(5):416-417.
  3. 山本秀子, 萩野洋子, 池田和隆 (2010) MDMA などの違法薬物の依存形成機序. 医薬ジャーナル 46(7):95-98.
  4. Sora I, Li B, Igari M, Hall FS, Ikeda K (2010) Transgenic mice in the study of drug addiction and the effects of psychostimulant drugs. **Ann. N.Y. Acad. Sci.** 1187:218-246.
- (3) 著書
1. 池田和隆 (2011) 薬物療法. In: 脳とこころのプライマリケア 8 依存(福居顯二編), pp464-475. 東京: 株式会社シナジー.
  2. 池田和隆 (2010) 人によって違う痛みと鎮痛. In: 緩和医療: 痛みの理解から心のケアまで(小川節郎, 鈴木勉, 池田和隆, 下山直人, 松島英介, 笠井慎也, eds), pp83-120. 東京: 東京大学出版会.
  3. 曾良一郎, 石原佳奈, 笠原好之, 山本秀子, 池田和隆 (2010) 中枢刺激薬の分子標的としてのモノアミントランスポーター. In: 実験薬理学 実践行動薬理学(社団法人日本薬理学会編), pp263-271. 京都: 株式会社金芳堂.
  4. 池田和隆 (2010) 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. 東京: 株式会社クパプロ.
  5. 林田眞和, 池田和隆 (2010) 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), pp90-93. 東京: 克誠堂出版.
  6. Nishizawa D, Hayashida M, Nagashima M, Koga H, Ikeda K (2010) Genetic polymorphisms and human sensitivity to opioid analgesics. In: **Methods in Molecular Biology** (Arpad Szallasi, ed), 395-420. Totowa: The humana press Inc.
  7. Ide S, Minami M, Sora I, Ikeda K (2010) Combination of cell culture assays and knockout mouse analyses for the study of opioid partial agonism. In: **Methods in Molecular Biology** (Arpad Szallasi, ed), 363-374. Totowa: The humana press Inc.
  8. Koide T, Catanesi CI, Nishi A, Shiroishi T, Kasai S, Ikeda K, Takahashi A (2010) 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. New York: Nova Science Publishers.

9. Kobayashi D, Nishizawa D, Kasai S, Hasegawa J, Nagashima M, Katoh R, Satoh Y, Tagami M, Hayashida M, Fukuda K, Ikeda K (2010) 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. New York: Nova Science Publishers.
2. 学会発表
- (1) 国際学会
1. Yamamoto H, Kamegaya E, Sawada W, Yamamoto T, Han W, Sora I, Yanagawa Y, Ikeda K (2010) The dopaminergic modulation of mu-opioid receptor in the primary cultured brain stem cells. The Society for Neuroscience 2010, San Diego, USA [2010/11/16].
2. Nishizawa D, Nagashima M, Kato R, Sato Y, Tagami M, Kasai S, Ogai Y, Hasegawa J, Hayashida M, Ikeda K (2010) Association between *GIRK3* gene polymorphisms and postoperative analgesic requirements after major abdominal surgery. The American Society of Human Genetics 60th Annual Meeting, Washington DC [2010/11/03].
3. Ikeda K, Nishizawa D, Kasai S, Fukuda K, Hayashida M (2010) Polymorphisms of the genes encoding the mu-opioid receptor and *GIRK2* (*KCNJ6*) are associated with postoperative opioid requirements. CINP 2010, Hong Kong [2010/06/08].
4. Ogai Y, Hori T, Haraguchi A, Asukai N, Senoo E, Ikeda K (2010) Influences of *GIRK* channel inhibition on alcohol abstinence and relapse risk in Japanese alcohol-dependent outpatients. CINP 2010, Hong Kong [2010/06/07].
5. Han W, Takamatsu Y, Kasai S, Endo S, Shirao T, Kojima N, Ikeda K (2010) Reduced locomotor sensitization induced by methamphetamine and altered gene expressions in ICER over-expressing mice. CINP 2010, Hong Kong [2010/06/07]
6. Kasai S, Shigeta Y, Han W, Hata H, Takamatsu Y, Hagino Y, Shiroishi T, Koide T, Ikeda K (2010) Associations between nucleotide sequence differences in the *Oprm1* gene and sensitivity to morphine in wild-derived inbred mouse strains. CINP 2010, Hong Kong [2010/06/07].
- (2) 国内学会
7. 小林大輔, 西澤大輔, 福田謙一, 大島仁, 高崎義人, 笠井慎也, 韓文華, 長谷川準子, 有波忠雄, 柿澤卓, 林田眞和, 池田和隆 (2010) 口腔外科手術後の下歯槽神経知覚障害と関連する遺伝子多型の網羅的探索. 日本人類遺伝学会 第 55 回大会, さいたま [2010/10/28].
8. 原口彩子, 池田和隆, 大谷保和, 梅野充, 合川勇三, 樋口進, 妹尾栄一 (2010) ASI(Addiction Severity Index: 嗜癮重症度指標)の臨床応用の検討: 家族・人間関係をめぐる考察を中心に. 第 13 回ニコチン・薬物依存研究フォーラム, 北九州 [2010/10/08].
9. 堀達, 小宮山徳太郎, 池田和隆, 鈴木勉 (2010) 渴望に関してイフェンプロジルが有効と考えられた 2 症例. 第 13 回ニコチン・薬物依存研究フォーラム, 北九州 [2010/10/07].
10. 栗原晃平, 青木淳, 池田和隆, 和賀央子, 村山洋, 吉原英児, 岩橋和彦 (2010) GSK-3beta-50T/C および DBI+529A/T 遺伝