

29. Seeman, P., F.S. Hall & G. Uhl. 2007. Increased dopamine D2High receptors in knockouts of the dopamine transporter and the vesicular monoamine transporter may contribute to spontaneous hyperactivity and dopamine supersensitivity. *Synapse* 61: 573–576.
30. Seeman, P. 2009. Dopamine D2High receptors measured ex vivo are elevated in amphetamine-sensitized animals. *Synapse* 63: 186–192.
31. Chen, R. et al. 2006. Abolished cocaine reward in mice with a cocaine-insensitive dopamine transporter. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103: 9333–9338.
32. Tilley, M.R. et al. 2009. Cocaine does not produce reward in absence of dopamine transporter inhibition. *Neuroreport* 20: 9–12.
33. Thomsen, M. et al. 2009. Lack of cocaine self-administration in mice expressing a cocaine-insensitive dopamine transporter. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 331: 204–211.
34. Tilley, M.R. & H.H. Gu. 2008. Dopamine transporter inhibition is required for cocaine-induced stereotypy. *Neuroreport* 19: 1137–1140.
35. Murphy, D.L. et al. 2003. Experimental gene interaction studies with SERT mutant mice as models for human polygenic and epistatic traits and disorders. *Genes Brain Behav.* 2: 350–364.
36. Mateo, Y. et al. 2004. Role of serotonin in cocaine effects in mice with reduced dopamine transporter function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101: 372–377.
37. Hnasko, T.S., B.N. Sotak & R.D. Palmiter. 2007. Cocaine-conditioned place preference by dopamine-deficient mice is mediated by serotonin. *J. Neurosci.* 27: 12484–12488.
38. Robinson, S. et al. 2004. Firing properties of dopamine neurons in freely moving dopamine-deficient mice: effects of dopamine receptor activation and anesthesia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101: 13329–13334.
39. Robinson, T.E. & J.B. Becker. 1986. Enduring changes in brain and behavior produced by chronic amphetamine administration: a review and evaluation of animal models of amphetamine psychosis. *Brain Res.* 396: 157–198.
40. Kalivas, P.W., B.A. Sorg & M.S. Hooks. 1993. The pharmacology and neural circuitry of sensitization to psychostimulants. *Behav. Pharmacol.* 4: 315–334.
41. Kalivas, P.W. & J. Stewart. 1991. Dopamine transmission in the initiation and expression of drug- and stress-induced sensitization of motor activity. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 16: 223–244.
42. Giros, B. et al. 1996. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature* 379: 606–612.
43. Gainetdinov, R.R. et al. 1999. Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science* 283: 397–401.
44. Mead, A.N. et al. 2002. Intravenous cocaine induced-activity and behavioural sensitization in norepinephrine-, but not dopamine-transporter knockout mice. *Eur. J. Neurosci.* 16: 514–520.
45. Drgon, T. et al. 2006. Common human 5' dopamine transporter (SLC6A3) haplotypes yield varying expression levels in vivo. *Cell Mol. Neurobiol.* 26: 875–889.
46. Hall, F.S. et al. 2009. Cocaine-conditioned locomotion in dopamine transporter, norepinephrine transporter and 5-HT transporter knockout mice. *Neuroscience.* 16: 870–880.
47. Gainetdinov, R.R. 2008. Dopamine transporter mutant mice in experimental neuropharmacology. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 377: 301–313.
48. Gainetdinov, R.R. & M.G. Caron. 2001. Genetics of childhood disorders: XXIV. ADHD, part 8: hyperdopaminergic mice as an animal model of ADHD. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 40: 380–382.
49. Barr, A.M. et al. 2004. The selective serotonin-2A receptor antagonist M100907 reverses behavioral deficits in dopamine transporter knockout mice. *Neuropsychopharmacology* 29: 221–228.
50. Ralph, R.J. et al. 2001. Prepulse inhibition deficits and perseverative motor patterns in dopamine transporter knock-out mice: differential effects of D1 and D2 receptor antagonists. *J. Neurosci.* 21: 305–313.
51. Yamashita, M. et al. 2006. Norepinephrine transporter blockade can normalize the prepulse inhibition deficits found in dopamine transporter knockout mice. *Neuropsychopharmacology* 31: 2132–2139.
52. Carboni, E. et al. 1990. Blockade of the noradrenaline carrier increases extracellular dopamine concentrations in the prefrontal cortex: evidence that dopamine is taken up in vivo by noradrenergic terminals. *J. Neurochem.* 55: 1067–1070.
53. Moron, J.A. et al. 2002. Dopamine uptake through the norepinephrine transporter in brain regions with low levels of the dopamine transporter: evidence from knock-out mouse lines. *J. Neurosci.* 22: 389–395.
54. Isner, J.M. et al. 1986. Acute cardiac events temporally related to cocaine abuse. *N. Engl. J. Med.* 315: 1438–1443.
55. Olson, K.R. et al. 1993. Seizures associated with poisoning and drug overdose. *Am. J. Emerg. Med.* 11: 565–568.

56. Kaminski, R.M. *et al.* 2005. Genetic deletion of the norepinephrine transporter decreases vulnerability to seizures. *Neurosci. Lett.* 382: 51–55.
57. Han, D.D. & H.H. Gu. 2006. Comparison of the monoamine transporters from human and mouse in their sensitivities to psychostimulant drugs. *BMC Pharmacol.* 6: 6.
58. Rothman, R.B. & M.H. Baumann. 2003. Monoamine transporters and psychostimulant drugs. *Eur. J. Pharmacol.* 479: 23–40.
59. Seiden, L.S., K.E. Sabol & G.A. Ricaurte. 1993. Amphetamine: effects on catecholamine systems and behavior. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 33: 639–677.
60. Sulzer, D. *et al.* 2005. Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: a review. *Prog. Neurobiol.* 75: 406–433.
61. Fon, E.A. *et al.* 1997. Vesicular transport regulates monoamine storage and release but is not essential for amphetamine action. *Neuron* 19: 1271–1283.
62. Mooslehner, K.A. *et al.* 2001. Mice with very low expression of the vesicular monoamine transporter 2 gene survive into adulthood: potential mouse model for parkinsonism. *Mol. Cell. Biol.* 21: 5321–5331.
63. Jones, S.R. *et al.* 1998. Profound neuronal plasticity in response to inactivation of the dopamine transporter. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95: 4029–4034.
64. Budygin, E.A. *et al.* 2004. Dissociation of rewarding and dopamine transporter-mediated properties of amphetamine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101: 7781–7786.
65. Jones, S.R. *et al.* 1999. Loss of autoreceptor functions in mice lacking the dopamine transporter. *Nat. Neurosci.* 2: 649–655.
66. Shi, W.X. *et al.* 2000. Dual effects of D-amphetamine on dopamine neurons mediated by dopamine and non-dopamine receptors. *J. Neurosci.* 20: 3504–3511.
67. Spieleswoy, C. *et al.* 2001. Hypolocomotor effects of acute and daily d-amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Psychopharmacology (Berl)* 159: 2–9.
68. Beaulieu, J.M. *et al.* 2006. Paradoxical striatal cellular signaling responses to psychostimulants in hyperactive mice. *J. Biol. Chem.* 281: 32072–32080.
69. Salahpour, A. *et al.* 2008. Increased amphetamine-induced hyperactivity and reward in mice overexpressing the dopamine transporter. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105: 4405–4410.
70. Fukushima, S. *et al.* 2007. Methamphetamine-induced locomotor activity and sensitization in dopamine transporter and vesicular monoamine transporter 2 double mutant mice. *Psychopharmacology (Berl)* 193: 55–62.
71. Bengel, D. *et al.* 1998. Altered brain serotonin homeostasis and locomotor insensitivity to 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (“Ecstasy”) in serotonin transporter-deficient mice. *Mol. Pharmacol.* 53: 649–655.
72. Davidson, C. *et al.* 2001. Methamphetamine neurotoxicity: necrotic and apoptotic mechanisms and relevance to human abuse and treatment. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 36: 1–22.
73. Broening, H.W., L.L. Morford & C.V. Vorhees. 2005. Interactions of dopamine D1 and D2 receptor antagonists with D-methamphetamine-induced hyperthermia and striatal dopamine and serotonin reductions. *Synapse* 56: 84–93.
74. Bronstein, D.M. & J.S. Hong. 1995. Effects of sulpiride and SCH 23390 on methamphetamine-induced changes in body temperature and lethality. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 274: 943–950.
75. Green, A.R. *et al.* 2003. The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, “ecstasy”). *Pharmacol. Rev.* 55: 463–508.
76. Numachi, Y. *et al.* 2007. Methamphetamine-induced hyperthermia and lethal toxicity: role of the dopamine and serotonin transporters. *Eur. J. Pharmacol.* 572: 120–128.
77. Wagner, G.C. *et al.* 1980. Long-lasting depletions of striatal dopamine and loss of dopamine uptake sites following repeated administration of methamphetamine. *Brain Res.* 181: 151–160.
78. Ricaurte, G.A., C.R. Schuster & L.S. Seiden. 1980. Long-term effects of repeated methylamphetamine administration on dopamine and serotonin neurons in the rat brain: a regional study. *Brain Res.* 193: 153–163.
79. Fumagalli, F. *et al.* 1998. Role of dopamine transporter in methamphetamine-induced neurotoxicity: evidence from mice lacking the transporter. *J. Neurosci.* 18: 4861–4869.
80. Fumagalli, F. *et al.* 1999. Increased methamphetamine neurotoxicity in heterozygous vesicular monoamine transporter 2 knock-out mice. *J. Neurosci.* 19: 2424–2431.
81. Guillot, T.S. *et al.* 2008. Reduced vesicular storage of dopamine exacerbates methamphetamine-induced neurodegeneration and astrogliosis. *J. Neurochem.* 106: 2205–2217.
82. Gainetdinov, R.R. *et al.* 1998. Increased MPTP neurotoxicity in vesicular monoamine transporter 2 heterozygote knockout mice. *J. Neurochem.* 70: 1973–1978.

83. Kariya, S. *et al.* 2005. Increased vulnerability to L-DOPA toxicity in dopaminergic neurons from VMAT2 heterozygote knockout mice. *J. Mol. Neurosci.* 27: 277–279.
84. Reveren, M.E. *et al.* 2002. L-DOPA does not cause neurotoxicity in VMAT2 heterozygote knockout mice. *Neurotoxicology* 23: 611–619.
85. Liu, Y. *et al.* 1992. A cDNA that suppresses MPP+ toxicity encodes a vesicular amine transporter. *Cell* 70: 539–551.
86. Larsen, K.E. *et al.* 2002. Methamphetamine-induced degeneration of dopaminergic neurons involves autophagy and upregulation of dopamine synthesis. *J. Neurosci.* 22: 8951–8960.
87. Rothman, R.B. & M.H. Baumann. 2002. Serotonin releasing agents. Neurochemical, therapeutic and adverse effects. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 71: 825–836.
88. Cami, J. *et al.* 2000. Human pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (“ecstasy”): psychomotor performance and subjective effects. *J. Clin. Psychopharmacol.* 20: 455–466.
89. Rothman, R.B. *et al.* 2001. Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. *Synapse* 39: 32–41.
90. Bilsky, E.J. *et al.* 1998. CGS 10746B, a novel dopamine release inhibitor, blocks the establishment of cocaine and MDMA conditioned place preferences. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 59: 215–220.
91. Daniela, E. *et al.* 2004. Effect of SCH 23390 on (+/-)-3,4-methylenedioxymethamphetamine hyperactivity and self-administration in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 77: 745–750.
92. Schmidt, C.J., J.A. Levin & W. Lovenberg. 1987. In vitro and in vivo neurochemical effects of methylenedioxymethamphetamine on striatal monoaminergic systems in the rat brain. *Biochem. Pharmacol.* 36: 747–755.
93. Trigo, J.M. *et al.* 2007. 3,4-methylenedioxymethamphetamine self-administration is abolished in serotonin transporter knockout mice. *Biol. Psychiatry* 62: 669–679.
94. Fabre, V. *et al.* 2000. Homeostatic regulation of serotonergic function by the serotonin transporter as revealed by nonviral gene transfer. *J. Neurosci.* 20: 5065–5075.
95. Mathews, T.A. *et al.* 2004. Gene dose-dependent alterations in extraneuronal serotonin but not dopamine in mice with reduced serotonin transporter expression. *J. Neurosci. Methods* 140: 169–181.
96. Renoir, T. *et al.* 2008. Differential long-term effects of MDMA on the serotonergic system and hippocampal cell proliferation in 5-HTT knock-out vs. wild-type mice. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 11: 1149–1162.
97. Baumann, M.H., X. Wang & R.B. Rothman. 2007. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) neurotoxicity in rats: a reappraisal of past and present findings. *Psychopharmacology (Berl)* 189: 407–424.
98. Fornai, F. *et al.* 2001. Biochemical effects of the monoamine neurotoxins DSP-4 and MDMA in specific brain regions of MAO-B-deficient mice. *Synapse* 39: 213–221.
99. Gatley, S.J. *et al.* 1996. Affinities of methylphenidate derivatives for dopamine, norepinephrine and serotonin transporters. *Life Sci.* 58: 231–239.
100. Trinh, J.V. *et al.* 2003. Differential psychostimulant-induced activation of neural circuits in dopamine transporter knockout and wild type mice. *Neuroscience* 118: 297–310.
101. Tilley, M.R. & H.H. Gu. 2008. The effects of methylphenidate on knockin mice with a methylphenidate-resistant dopamine transporter. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 327: 554–560.
102. Wei, H., E.R. Hill & H.H. Gu. 2009. Functional mutations in mouse norepinephrine transporter reduce sensitivity to cocaine inhibition. *Neuropharmacology* 56: 399–404.
103. Missale, C. *et al.* 1998. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol. Rev.* 78: 189–225.
104. Ariano, M.A. & D.R. Sibley. 1994. Dopamine receptor distribution in the rat CNS: elucidation using anti-peptide antisera directed against D1A and D3 subtypes. *Brain Res.* 649: 95–110.
105. Meador-Woodruff, J.H. *et al.* 1989. Distribution of D2 dopamine receptor mRNA in rat brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86: 7625–7628.
106. Sokoloff, P. *et al.* 1992. Localization and function of the D3 dopamine receptor. *Arzneimittelforschung* 42: 224–230.
107. Defagot, M.C. *et al.* 1997. Distribution of D4 dopamine receptor in rat brain with sequence-specific antibodies. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 45: 1–12.
108. Ciliax, B.J. *et al.* 2000. Dopamine D(5) receptor immunolocalization in rat and monkey brain. *Synapse* 37: 125–145.
109. Caine, S.B. *et al.* 1999. Effects of dopamine D(1-like) and D(2-like) agonists in rats that self-administer cocaine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 291: 353–360.
110. Platt, D.M., J.K. Rowlett & R.D. Spealman. 2000. Dissociation of cocaine-antagonist properties and motoric

- effects of the D1 receptor partial agonists SKF 83959 and SKF 77434. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 293: 1017–1026.
111. Miner, L.L. et al. 1995. Retained cocaine conditioned place preference in D1 receptor deficient mice. *Neuroreport* 6: 2314–2316.
  112. El-Ghundi, M. et al. 1998. Disruption of dopamine D1 receptor gene expression attenuates alcohol-seeking behavior. *Eur. J. Pharmacol.* 353: 149–158.
  113. Xu, M. et al. 2000. Behavioral responses to cocaine and amphetamine administration in mice lacking the dopamine D1 receptor. *Brain Res.* 852: 198–207.
  114. Karlsson, R.M. et al. 2008. Comparison of dopamine D1 and D5 receptor knockout mice for cocaine locomotor sensitization. *Psychopharmacology (Berl)* 200: 117–127.
  115. Xu, M. et al. 1994. Elimination of cocaine-induced hyperactivity and dopamine-mediated neurophysiological effects in dopamine D1 receptor mutant mice. *Cell* 79: 945–955.
  116. Karasinska, J.M. et al. 2005. Deletion of dopamine D1 and D3 receptors differentially affects spontaneous behaviour and cocaine-induced locomotor activity, reward and CREB phosphorylation. *Eur. J. Neurosci.* 22: 1741–1750.
  117. Caine, S.B. et al. 2007. Lack of self-administration of cocaine in dopamine D1 receptor knock-out mice. *J. Neurosci.* 27: 13140–13150.
  118. Drago, J. et al. 1996. D1 dopamine receptor-deficient mouse: cocaine-induced regulation of immediate-early gene and substance P expression in the striatum. *Neuroscience* 74: 813–823.
  119. Caine, S.B. et al. 2002. Role of dopamine D2-like receptors in cocaine self-administration: studies with D2 receptor mutant mice and novel D2 receptor antagonists. *J. Neurosci.* 22: 2977–2988.
  120. Welter, M. et al. 2007. Absence of dopamine D2 receptors unmasks an inhibitory control over the brain circuitries activated by cocaine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104: 6840–6845.
  121. Chausmer, A.L. et al. 2002. Cocaine-induced locomotor activity and cocaine discrimination in dopamine D2 receptor mutant mice. *Psychopharmacology (Berl)* 163: 54–61.
  122. L'Hirondel, M. et al. 1998. Lack of autoreceptor-mediated inhibitory control of dopamine release in striatal synaptosomes of D2 receptor-deficient mice. *Brain Res.* 792: 253–262.
  123. Dickinson, S.D. et al. 1999. Dopamine D2 receptor-deficient mice exhibit decreased dopamine transporter function but no changes in dopamine release in dorsal striatum. *J. Neurochem.* 72: 148–156.
  124. Rouge-Pont, F. et al. 2002. Changes in extracellular dopamine induced by morphine and cocaine: crucial control by D2 receptors. *J. Neurosci.* 22: 3293–3301.
  125. Caine, S.B. & G.F. Koob. 1993. Modulation of cocaine self-administration in the rat through D-3 dopamine receptors. *Science* 260: 1814–1816.
  126. Xu, M. et al. 1997. Dopamine D3 receptor mutant mice exhibit increased behavioral sensitivity to concurrent stimulation of D1 and D2 receptors. *Neuron* 19: 837–848.
  127. Katz, J.L. et al. 2003. Cocaine-induced locomotor activity and cocaine discrimination in dopamine D4 receptor mutant mice. *Psychopharmacology (Berl)* 170: 108–114.
  128. Rubinstein, M. et al. 1997. Mice lacking dopamine D4 receptors are supersensitive to ethanol, cocaine, and methamphetamine. *Cell* 90: 991–1001.
  129. Elliot, E.E., D.R. Sibley & J.L. Katz. 2003. Locomotor and discriminative-stimulus effects of cocaine in dopamine D5 receptor knockout mice. *Psychopharmacology (Berl)* 169: 161–168.
  130. Carta, A.R., C.R. Gerfen & H. Steiner. 2000. Cocaine effects on gene regulation in the striatum and behavior: increased sensitivity in D3 dopamine receptor-deficient mice. *Neuroreport* 11: 2395–2399.
  131. Le Foll, B. et al. 2002. Role of the dopamine D3 receptor in reactivity to cocaine-associated cues in mice. *Eur. J. Neurosci.* 15: 2016–2026.
  132. Doherty, J.M. et al. 2008. Contributions of dopamine D1, D2, and D3 receptor subtypes to the disruptive effects of cocaine on prepulse inhibition in mice. *Neuropsychopharmacology* 33: 2648–2656.
  133. Witkin, J.M. et al. 2008. The dopamine D3/D2 agonist (+)-PD-128,907 [(R(+)-trans-3,4a,10b-tetrahydro-4-propyl-2H,5H-[1]benzopyrano[4,3-b]-1,4-oxazin-9-ol)] protects against acute and cocaine-kindled seizures in mice: further evidence for the involvement of D3 receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 326: 930–938.
  134. Crawford, C.A. et al. 1997. Effects of repeated amphetamine treatment on the locomotor activity of the dopamine D1A-deficient mouse. *Neuroreport* 8: 2523–2527.
  135. McDougall, S.A. et al. 2005. Importance of D(1) receptors for associative components of amphetamine-induced behavioral sensitization and conditioned activity: a study using D(1) receptor knockout mice. *Psychopharmacology (Berl)* 183: 20–30.

136. Karper, P.E. *et al.* 2002. Role of D1-like receptors in amphetamine-induced behavioral sensitization: a study using D1A receptor knockout mice. *Psychopharmacology (Berl)* 159: 407–414.
137. Clifford, J.J. *et al.* 2000. Topographical evaluation of behavioural phenotype in a line of mice with targeted gene deletion of the D2 dopamine receptor. *Neuropharmacology* 39: 382–390.
138. Kelly, M.A. *et al.* 2008. Role of dopamine D1-like receptors in methamphetamine locomotor responses of D2 receptor knockout mice. *Genes Brain Behav.* 7: 568–577.
139. Kruzich, P.J., K.L. Suchland & D.K. Grandy. 2004. Dopamine D4 receptor-deficient mice, congenic on the C57BL/6J background, are hypersensitive to amphetamine. *Synapse* 53: 131–139.
140. McNamara, R.K. *et al.* 2006. Dose-response analysis of locomotor activity and stereotypy in dopamine D3 receptor mutant mice following acute amphetamine. *Synapse* 60: 399–405.
141. Harrison, S.J. & J.N. Norega. 2009. Differential susceptibility to ethanol and amphetamine sensitization in dopamine D3 receptor-deficient mice. *Psychopharmacology (Berl)* 204: 49–59.
142. Ralph, R.J. *et al.* 1999. The dopamine D2, but not D3 or D4, receptor subtype is essential for the disruption of prepulse inhibition produced by amphetamine in mice. *J. Neurosci.* 19: 4627–4633.
143. Xu, R. *et al.* 2002. Dopamine D2S and D2L receptors may differentially contribute to the actions of antipsychotic and psychotic agents in mice. *Mol. Psychiatry* 7: 1075–1082.
144. Ito, M. *et al.* 2008. Hyperthermic and lethal effects of methamphetamine: roles of dopamine D1 and D2 receptors. *Neurosci. Lett.* 438: 327–329.
145. Risbrough, V.B. *et al.* 2006. Differential contributions of dopamine D1, D2, and D3 receptors to MDMA-induced effects on locomotor behavior patterns in mice. *Neuropsychopharmacology* 31: 2349–2358.
146. Barnes, N.M. & T. Sharp. 1999. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology* 38: 1083–1152.
147. Leysen, J.E. 2004. 5-HT2 receptors. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* 3: 11–26.
148. Kinsey, A.M. *et al.* 2001. Distribution of 5-HT(5A), 5-HT(5B), 5-HT(6) and 5-HT(7) receptor mRNAs in the rat brain. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 88: 194–198.
149. Mengod, G. *et al.* 1996. 5-HT receptors in mammalian brain: receptor autoradiography and in situ hybridization studies of new ligands and newly identified receptors. *Histochem. J.* 28: 747–758.
150. Muller, C.P. & J.P. Huston. 2006. Determining the region-specific contributions of 5-HT receptors to the psychostimulant effects of cocaine. *Trends Pharmacol. Sci.* 27: 105–112.
151. Parsons, L.H., F. Weiss & G.F. Koob. 1998. Serotonin1B receptor stimulation enhances cocaine reinforcement. *J. Neurosci.* 18: 10078–10089.
152. Parsons, L.H., G.F. Koob & F. Weiss. 1999. RU 24969, a 5-HT1B/1A receptor agonist, potentiates cocaine-induced increases in nucleus accumbens dopamine. *Synapse* 32: 132–135.
153. Castanon, N. *et al.* 2000. Modulation of the effects of cocaine by 5-HT1B receptors: a comparison of knockouts and antagonists. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 67: 559–566.
154. Rocha, B.A. *et al.* 1997. Intravenous cocaine self-administration in mice lacking 5-HT1B receptors. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 57: 407–412.
155. Belzung, C. *et al.* 2000. Absence of cocaine-induced place conditioning in serotonin 1B receptor knock-out mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 66: 221–225.
156. Shippenberg, T.S., R. Hen & M. He. 2000. Region-specific enhancement of basal extracellular and cocaine-evoked dopamine levels following constitutive deletion of the Serotonin(1B) receptor. *J. Neurochem.* 75: 258–265.
157. Lucas, J.J., L. Segu & R. Hen. 1997. 5-Hydroxytryptamine1B receptors modulate the effect of cocaine on c-fos expression: converging evidence using 5-hydroxytryptamine1B knockout mice and the 5-hydroxytryptamine1B/1D antagonist GR127935. *Mol. Pharmacol.* 51: 755–763.
158. Alex, K.D. & E.A. Pehek. 2007. Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. *Pharmacol. Ther.* 113: 296–320.
159. Rocha, B.A. *et al.* 2002. Enhanced locomotor, reinforcing, and neurochemical effects of cocaine in serotonin 5-hydroxytryptamine 2C receptor mutant mice. *J. Neurosci.* 22: 10039–10045.
160. Salomon, L. *et al.* 2007. Paradoxical constitutive behavioral sensitization to amphetamine in mice lacking 5-HT2A receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 194: 11–20.
161. Allan, A.M. *et al.* 2001. Conditioned place preference for cocaine is attenuated in mice over-expressing the 5-HT(3) receptor. *Psychopharmacology (Berl)* 158: 18–27.
162. Witkin, J.M. *et al.* 2007. Constitutive deletion of the serotonin-7 (5-HT(7)) receptor decreases electrical and chemical seizure thresholds. *Epilepsy Res.* 75: 39–45.

163. Bronsert, M.R. *et al.* 2001. Amphetamine-induced locomotor activation in 5-HT(1B) knockout mice: effects of injection route on acute and sensitized responses. *Behav. Pharmacol.* **12**: 549–555.
164. Dulawa, S.C. *et al.* 1998. 5-HT1B receptor modulation of prepulse inhibition: recent findings in wild-type and 5-HT1B knockout mice. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **861**: 79–84.
165. Dulawa, S.C. *et al.* 2000. Serotonin releasers increase prepulse inhibition in serotonin 1B knockout mice. *Psychopharmacology (Berl)* **149**: 306–312.
166. Scarce-Levie, K., S.S. Viswanathan & R. Hen. 1999. Locomotor response to MDMA is attenuated in knockout mice lacking the 5-HT1B receptor. *Psychopharmacology (Berl)* **141**: 154–161.
167. Adell, A. & F. Artigas. 2004. The somatodendritic release of dopamine in the ventral tegmental area and its regulation by afferent transmitter systems. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **28**: 415–431.
168. Schank, J.R. *et al.* 2006. Dopamine beta-hydroxylase knockout mice have alterations in dopamine signaling and are hypersensitive to cocaine. *Neuropsychopharmacology* **31**: 2221–2230.
169. Jasmin, L., M. Narasaiah & D. Tien. 2006. Noradrenaline is necessary for the hedonic properties of addictive drugs. *Vascul. Pharmacol.* **45**: 243–250.
170. Drouin, C. *et al.* 2002. Alpha1b-adrenergic receptors control locomotor and rewarding effects of psychostimulants and opiates. *J. Neurosci.* **22**: 2873–2884.
171. Schank, J.R., L.C. Liles & D. Weinshenker. 2008. Norepinephrine signaling through beta-adrenergic receptors is critical for expression of cocaine-induced anxiety. *Biol. Psychiatry* **63**: 1007–1012.
172. Gaval-Cruz, M. *et al.* 2008. Effects of disulfiram and dopamine beta-hydroxylase knockout on cocaine-induced seizures. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **89**: 556–562.
173. Weinshenker, D. *et al.* 2002. Mice with chronic norepinephrine deficiency resemble amphetamine-sensitized animals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**: 13873–13877.
174. Villegier, A.S. *et al.* 2003. Stimulation of postsynaptic alpha1b- and alpha2-adrenergic receptors amplifies dopamine-mediated locomotor activity in both rats and mice. *Synapse* **50**: 277–284.
175. Sallinen, J. *et al.* 1998. D-amphetamine and L-5-hydroxytryptophan-induced behaviours in mice with genetically-altered expression of the alpha2C-adrenergic receptor subtype. *Neuroscience* **86**: 959–965.
176. Auclair, A. *et al.* 2004. 5-HT2A and alpha1b-adrenergic receptors entirely mediate dopamine release, locomotor response and behavioural sensitization to opiates and psychostimulants. *Eur. J. Neurosci.* **20**: 3073–3084.
177. Salomon, L. *et al.* 2006. Behavioral sensitization to amphetamine results from an uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **103**: 7476–7481.
178. Lahdesmaki, J. *et al.* 2004. Alpha2A-adrenoceptors are important modulators of the effects of D-amphetamine on startle reactivity and brain monoamines. *Neuropsychopharmacology* **29**: 1282–1293.
179. Bexis, S. & J.R. Docherty. 2005. Role of alpha2A-adrenoceptors in the effects of MDMA on body temperature in the mouse. *Br. J. Pharmacol.* **146**: 1–6.
180. Weinshenker, D. *et al.* 2008. Genetic or pharmacological blockade of noradrenaline synthesis enhances the neurochemical, behavioral, and neurotoxic effects of methamphetamine. *J. Neurochem.* **105**: 471–483.
181. Drgon, T. *et al.* 2009. Genome-wide association for nicotine dependence and smoking cessation success in NIH research volunteers. *Mol. Med.* **15**: 21–27.
182. Johnson, C. *et al.* 2006. Pooled association genome scanning for alcohol dependence using 104,268 SNPs: validation and use to identify alcoholism vulnerability loci in unrelated individuals from the collaborative study on the genetics of alcoholism. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* **141B**: 844–853.
183. Johnson, C. *et al.* 2008. Genome wide association for substance dependence: convergent results from epidemiologic and research volunteer samples. *BMC Med. Genet.* **9**: 113.
184. Liu, Q.R. *et al.* 2006. Addiction molecular genetics: 639,401 SNP whole genome association identifies many “cell adhesion” genes. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* **141B**: 918–925.
185. Uhl, G.R. *et al.* 2008. Molecular genetics of addiction and related heritable phenotypes: genome-wide association approaches identify “connectivity constellation” and drug target genes with pleiotropic effects. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1141**: 318–381.
186. Uhl, G.R. *et al.* 2009. Addiction genetics and pleiotropic effects of common haplotypes that make polygenic contributions to vulnerability to substance dependence. *J. Neurogenet.* **23**: 272–282.
187. Uhl, G.R. *et al.* 2008. Genome-wide association for methamphetamine dependence: convergent results from 2 samples. *Arch. Gen. Psychiatry* **65**: 345–355.
188. Uhl, G.R. *et al.* 2008. “Higher order” addiction molecular genetics: convergent data from genome-wide association in humans and mice. *Biochem. Pharmacol.* **75**: 98–111.

## 特集 薬物乱用とその防止策

6. MDMA などの違法薬物の  
依存形成機序山本 秀子\*<sup>1)</sup>・萩野 洋子\*<sup>2)</sup>・池田 和隆\*<sup>3)</sup>

違法薬物の種類は最近増加の一途を辿っている。3,4-メチレンジオキシメタンフェタミン (MDMA) をはじめとする違法薬物の特徴は、覚せい剤と異なり、セロトニントランスポーター (SERT) への作用が強く、ドーパミントランスポーター (DAT) への作用は相対的に弱いことである。そのため、依存形成は弱いが神経毒性は強いものが多い。MDMA は、SERT を介するセロトニン (5-HT) 放出を促進し、5-HT<sub>2</sub> 受容体を刺激して、ドーパミン (DA) 神経からの DA 放出を起こすとともに、DAT に直接作用して細胞間隙の DA 濃度を高めることにより、依存を形成する。さらに、5-メトキシ-N,N-ジイソプロピルトリプタミン (5-MeO-DIPT) などの他の違法薬物の作用機序は、それぞれ異なることが明らかとなりつつある。

## 1. はじめに

一般的に、依存に関わる神経ネットワークは辺縁系皮質一線条体淡蒼球経路であり、前頭葉、腹側被蓋野、黒質、背側線条体、側坐核のコアとシェルの部分、それと、海馬、扁桃核、腹側淡蒼球で構成されている。薬物を繰り返して使用すると、側坐核のドーパミン (DA) 神経伝達に変化する。一方で、前頭葉から側坐核に投射するグルタミン酸神経も重要であり、認知制御と薬物を想起させる刺激への反応と関連している。

日本ではこれまでの歴史的経緯もあり、覚せい剤汚染が問題となってきたが、最近では 3,4-メチレンジオキシメタンフェタミン (MDMA) などの新しいタイプの違法薬物による検挙が増大している。

MDMA は覚せい剤やヘロインに比べて強化因子としての効力が弱いとされているが、それは一

次的作用部位がセロトニン (5-HT) 神経系であることによる。

2. MDMA を含む違法薬物の分類と  
その特性

違法薬物はその構造から、フェネチルアミン類、トリプタミン類、ピペラジン類、亜硝酸エステル類などに分けられる。(図1)。フェネチルアミン類は MDMA グループとジメトキシフェニルエタンアミン (2C) グループ、トリメトキシアンフェタミン (TMA) グループ、覚せい剤類似乱用薬物がある。東京都の健康安全研究センターの報告<sup>1)</sup>によれば、検挙されたデザイナーズドラッグの内訳は平成 18 年度 (2006 年度) において、フェネチルアミン類が 63%、トリプタミン類が 30%、ピペラジン類が 3%、その他が 5% であり、急増したフェネチルアミン類では Methylone など MDMA グループの薬物が激増している。ま

\*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

<sup>1)</sup> 研究員 (やまもと・ひでこ) <sup>2)</sup> 技術研究員 (はぎの・ようこ) <sup>3)</sup> 副参事研究員 (いけだ・かずたか)

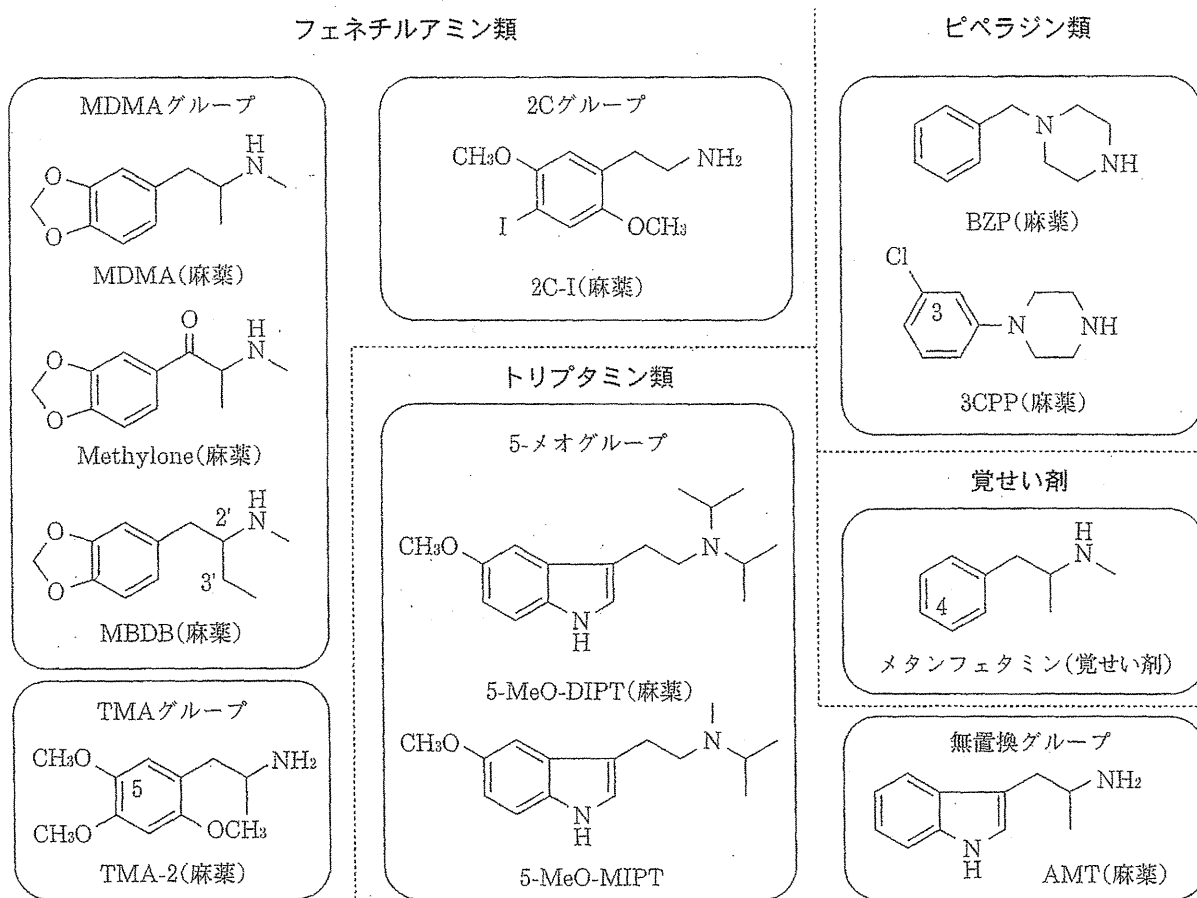


図1 違法薬物の構造式

違法薬物を構造から、フェネチルアミン類、トリプタミン類、ピペラジン類に分類し、代表的な薬物を示している。メタンフェタミンは対照として載せた。

MDMA：3,4-メチレンジオキシメタンフェタミン

MBDB：N-メチル-α-エチル-3,4-(メチレンジオキシ)フェネチルアミン

TMA-2：2,4,5-トリメトキシ-α-メチルフェネチルアミン

2C-I：2-(4-ヨード-2,5-ジメトキシフェニル)エタンアミン

5-MeO-DIPT：5-メトキシ-N,N-ジイソプロピルトリプタミン

5-MeO-MIPT：5-メトキシ-N-メチル-N-イソプロピルトリプタミン、BZP：1-ベンジルピペラジン

3CPP：1-(3-クロロフェニル)ピペラジン、AMT：α-メチルトリプタミン

(文献1より)

た、以前は検出率の高かった、5-メトキシ-N,N-ジイソプロピルトリプタミン(5-MeO-DIPT)、5-メトキシ-N-メチル-N-イソプロピルトリプタミン(5-MeO-MIPT)を中心とした5-MeOグループのトリプタミン類は段階的に減少している。

急増するMDMAは覚せい剤と類似した構造を

持ち、中枢興奮作用とともに幻覚作用を持つことが知られている。覚せい剤であるメタンフェタミンはモノアミン神経のシナプス小胞上の小胞性モノアミントランスポーター-2 (VMAT-2) に作用してDAを遊離させるとともに、DATによる逆放出によりシナプス間隙のDA量を増加させる。

MDMA：3,4-メチレンジオキシメタンフェタミン、5-MeO-DIPT：5-メトキシ-N,N-ジイソプロピルトリプタミン

5-MeO-MIPT：5-メトキシ-N-メチル-N-イソプロピルトリプタミン

VMAT-2：小胞性モノアミントランスポーター-2



## 6. MDMA などの違法薬物の依存形成機序

表1 違法薬物と覚せい剤のラット脳シナプトゾーム再取り込みに及ぼす影響

ドーパミン、セロトニン、ノルエピネフリンを取り込むモノアミントランスポーター (DAT, SERT, ノルエピネフリントランスポーター) に対する違法薬物およびメタンフェタミンの 50% 阻害濃度を示している。

	薬物	再取り込み阻害作用 (50% 阻害濃度, $\mu\text{M}$ )		
		ドーパミン	セロトニン	ノルエピネフリン
フェネチルアミン類	MDMA	1.4 $\pm$ 0.3	0.72 $\pm$ 0.19	0.66 $\pm$ 0.21
	Methylone	2.9 $\pm$ 0.7	2.3 $\pm$ 0.6	0.74 $\pm$ 0.24
	MBDB	6.3 $\pm$ 1.4	1.8 $\pm$ 0.5	2.7 $\pm$ 0.8
	2C-I	>100	79 $\pm$ 19	37 $\pm$ 12
	TMA-2	>100	>100	>100
トリプタミン類	AMT	0.73 $\pm$ 0.19	0.38 $\pm$ 0.07	0.40 $\pm$ 0.07
	5-MeO-DIPT	65 $\pm$ 11	2.2 $\pm$ 0.4	8.2 $\pm$ 1.9
	5-MeO-MIPT	>100	6.4 $\pm$ 1.8	26 $\pm$ 4.5
ピペラジン類	BZP	1.9 $\pm$ 0.4	20 $\pm$ 4	0.62 $\pm$ 0.14
	3CPP	12 $\pm$ 2	0.33 $\pm$ 0.07	2.5 $\pm$ 0.6
覚せい剤	Methamphetamine	0.37 $\pm$ 0.10	4.0 $\pm$ 1.0	0.20 $\pm$ 0.07

DAT: ドーパミントランスポーター, SERT: セロトニントランスポーター

MDMA: 3,4-メチレンジオキシメタンフェタミン

MBDB: N-メチル- $\alpha$ -エチル-3,4-(メチレンジオキシ)フェネチルアミン

2C-I: 2-(4-ヨード-2,5-ジメトキシフェニル)エタンアミン

TMA-2: 2,4,5-トリメトキシ- $\alpha$ -メチルフェネチルアミン, AMT:  $\alpha$ -メチルトリプタミン

5-MeO-DIPT: 5-メトキシ-N,N-ジイソプロピルトリプタミン

5-MeO-MIPT: 5-メトキシ-N-メチル-N-イソプロピルトリプタミン, BZP: 1-ベンジルピペラジン

3CPP: 1-(3-クロロフェニル)ピペラジン

(文献3の表2より改変)

MDMA も VMAT-2 を阻害して DA を遊離させるが、その作用はメタンフェタミンの IC<sub>50</sub> (50% 阻害濃度) が約 14 $\mu\text{M}$  であるのに比べて 36 $\mu\text{M}$  とやや弱い<sup>2)</sup>。

MDMA はモノアミントランスポーターを阻害することにより 5-HT, DA およびノルエピネフリンのシナプス間隙濃度を増加させるが、特にセロトニントランスポーター (SERT) に強く作用する。ここにあげたフェネチルアミン類の MDMA グループ、トリプタミン類、ピペラジン類のほとんどの違法薬物がドーパミントランスポーター (DAT) よりも SERT に、より親和性が高いことは注目すべきである。(表1)<sup>3)</sup>。さらに MDMA は、SERT の再取り込み阻害作用、VMAT-2 阻害によ

る遊離促進作用を有する上に、モノアミン代謝酵素であるモノアミン酸化酵素-A を阻害するので、急速に細胞間隙の 5-HT 量を増加させることが明らかとなっている。線条体のモノアミンをマイクロダイアリスにより測定すると、MDMA 投与後 20 分頃から急激に 5-HT が増加する。DA はその頃から増加し始めて 1 時間くらいでピークに達する。MDMA による DA の増加は SERT ノックアウトマウスでも見られ、MDMA は直接 DAT に作用していると考えられる<sup>4)</sup>。高用量の MDMA や MDMA の反復投与は 5-HT 合成酵素であるトリプトファン水酸化酵素の活性低下を起し、細胞内の 5-HT 濃度を低下させる。

SERT: セロトニントランスポーター, DAT: ドーパミントランスポーター

### 3. MDMA などの違法薬物の 依存形成のメカニズム

覚せい剤や MDMA は精神依存を引き起こし、乱用によって幻覚・妄想を引き起こす。一般的に依存の形成には腹側被蓋野から側坐核に投射している DA 神経系の活性化が重要である。ヒトにおける依存のモデルとして、げっ歯類やサルを用いてヒトと同様に MDMA の自己投与を形成させることができる。SERT のノックアウトマウスでは自己投与が形成されない<sup>5)</sup>ことから、MDMA の依存形成には 5-HT の放出が関与している。また、MDMA の自己投与はケタンセリンおよび MDL100907 によって抑制される<sup>6)</sup>ことからセロトニン 5-HT<sub>2</sub> 受容体が関与している。これらの結果から、MDMA の依存形成は、5-HT 神経に MDMA が作用すると 5-HT の放出が起こり、5-HT 受容体に結合することで GABA ( $\gamma$ -aminobutyric acid) 神経からの GABA の放出が減少するために、DA 神経の脱抑制による活性化によって起こると考えられている。

MDMA やメタンフェタミンは SERT を介して基質として細胞内に取り込まれて作用する。MDMA の投与によってシナプス間隙の 5-HT は増加するが、MDMA の反復投与によりその遊離効果は一層強くなる。しかし、高用量の MDMA や MDMA の反復投与は 5-HT 合成酵素であるトリプトファン水酸化酵素の活性低下を起こし、細胞内の 5-HT 濃度を低下させる。

一方で、違法薬物も SERT をブロックするが、例えば 5-MeO-DIPT は 5-HT 遊離効果はなく、反復投与により神経毒性を引き起こす。このよう

にそれぞれの違法薬物によって作用機序は異なる点に留意する必要がある。

### 4. おわりに

MDMA などの違法薬物はカラフルな錠剤といった見かけから、安易に手を出してしまうことが危惧される。違法薬物の神経毒性や精神障害について広く周知すべきである。

### 文 献

- 1) 安田一郎:違法ドラッグの鑑定と流通品の推移. 東京都健康安全研究センター研究年報 **58**: 1-9, 2007.
- 2) Yasumoto S, et al: Inhibitory effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the vesicular monoamine transporter 2. *Neurosci Lett* **454**: 229-232, 2009.
- 3) Nagai F, et al: The effects of non-medically used psychoactive drugs on monoamine neurotransmission in rat brain. *Eur J Pharmacol* **559**: 132-137, 2007.
- 4) Hagino Y, et al: Effect of MDMA on extracellular dopamine and serotonin levels in mice lacking dopamine and/or serotonin transporters. *Current Neuropharmacology*. (in press.)
- 5) Trigo JM, et al: 3,4-methylenedioxymethamphetamine self-administration is abolished in serotonin transporter knockout mice. *Biol Psychiatry* **62**: 669-679, 2007.
- 6) Fantegrossi WE, et al: Role of dopamine transporters in the behavioral effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in nonhuman primates. *Psychopharmacology* **205**: 337-347, 2009.



## 3. チャネル

## GIRK チャネル

小林 徹 池田和隆

神経伝達物質, 受容体, イオンチャネルはシナプス伝達, 神経細胞内へのシグナル伝達に重要な分子であり, 神経系の生理機能に大きな役割を果たしている。それらの中で, G 蛋白質活性型内向き整流性カリウムチャネル(G protein-activated inwardly rectifying potassium channel; GIRK あるいは Kir3 とも記される)は, 神経伝達物質, G 蛋白質共役型受容体(GPCR)と機能的な関係を持ち, 神経細胞の興奮性をダイナミックに制御する重要なイオンチャネルである。1993年, 久保らによって GIRK1(Kir3.1)の cDNA が単離されてから, 分子レベルからチャネルの多様性, 機能, 分布, 構造などの理解が飛躍的に進展してきている。本稿では, GIRK チャネルの機能について概説し, そのシナプスにおける役割について述べる。

## ●GIRK チャネル機能の制御機構

GIRK チャネルは内向き整流性カリウムチャネルファミリー(Kir1~Kir7)の一群であり, ヒトでは4種のサブユニットが単離され, GIRK1~GIRK4(Kir3.1~Kir3.4)と命名されている。各サブユニットは二つの膜貫通領域とカリウムイオンを通すチャネルポア形成領域を持つ構造をしている。これらは4量体をなし, 機能ある GIRK チャネルを形成している。その作用機序は, いろいろな  $G_{i/o}$ PCR( $M_2$ ムスカリン, オピオイド,  $\alpha_2$ アドレナリン, GABA<sub>B</sub>, D<sub>2</sub>ドパミン, 5-HT<sub>1A</sub>セロトニン, ソマトスタチン, 神経ペプチド Y<sub>1</sub>, ノシセプチン, CB<sub>1</sub>カンナビノイド, A<sub>1</sub>アデノシン受容体など)に神経伝達物質が作用することによって  $G_{i/o}$ 蛋白質が活性化され, G 蛋白質  $\alpha$  サブユニットから遊離した G 蛋白質  $\beta\gamma$  サブユニットが GIRK チャネルを直接開口させるものである。

GIRK チャネルの開口により細胞膜は過分極化し, 神経細胞の活動性は抑制される。また, 細胞内の Phosphatidyl inositol 4,5 bisphosphate (PIP<sub>2</sub>), ナトリウムイオン, G 蛋白質  $\alpha$  サブユニット, RGS 蛋白質(Regulators of G protein signaling), プロテインキナーゼ C(PKC), PKA, PDZ (postsynaptic density-95/Discs Large/Zona Occludens-1 domain-containing anchoring)蛋白質によってもチャネル活性は制御される。したがって, GIRK チャネルは様々な分子による影響を受けながら神経細胞の興奮性を調節していると考えられる。

## ●GIRK チャネルの分布とシナプスでの役割

GIRK1, 2, 3チャネルサブユニットは嗅球, 大脳皮質, 扁桃核, 海馬, 視床, 小脳など中枢神経系に広く分布し, それらの発現は重なりあっている。GIRK4 サブユニットの発現は神経系では少なく, 主に心臓である。神経細胞の GIRK チャネルは主に GIRK1 と GIRK2 サブユニットからなるヘテロメリックチャネルであることが示唆され, 黒質では GIRK2 からなるホモメリックチャネルを形成している。小胞体内の GIRK3 サブユニットは GIRK チャネルをリソソーム分解へと向かわせる働きを持つことが示された一方, 細胞膜に移行し他の GIRK サブユニットとも会合して機能あるチャネルを形成する。細胞レベルでは, 主として神経細胞体, 樹状突起, 樹状突起棘に存在し, 軸索終末にもいくつかの部位で認められている。また, 小脳では細胞種ごとに GIRK サブユニットの発現パターンが異なるばかりか, プルキンエ細胞では局在部位によりチャネルサブユニットの構成が異なることが示唆され, 種々の脳部位, 細胞

種、細胞内局在によって多様なチャネル形成をしていることが予想される。

神経系における GIRK チャネルは、種々の  $G_{i/o}$  PCR によって活性化されることによって過分極性の抑制性後シナプス膜電位を引き起こし、神経細胞の興奮性を制御することはよく知られている。また、海馬 CA1 錐体細胞の樹状突起では GPCR の活性化なしに低活性の GIRK 電流の存在が示され、静止膜電位の安定化に関与することが推定される。最近、シナプス前部からの神経伝達物質の放出抑制にも GIRK チャネルが関与することが大脳皮質、視床下部、小脳の平行線維などにおいて示されている。

また、GIRK チャネルを構成するサブユニットの違いによって  $GABA_B$  受容体アゴニストによる GIRK チャネル活性化の potency ( $EC_{50}$ ) が異なることが腹側被蓋野の神経細胞と HEK-293 細胞発現系で示され、受容体機能の GIRK サブユニット依存性が考えられる。最近、海馬 CA1 シナプスにおける NMDA 受容体の活性化が protein phosphatase-1 を介して GIRK チャネルの細胞膜への発現を増加させ、 $A_1$  アデノシン受容体による GIRK チャネル活性化が錐体細胞の細胞外興奮性シナプス後電場電位の長期増強 (LTP) の脱増強 (depotential) に必要であることが見出され、GIRK チャネルが興奮性シナプスの可塑性に重要な役割をしていることがわかった。

\*

神経系の種々の部位や細胞種における GIRK サブユニットごとの発現調節、個々の GIRK チャネルを構成するストイキオメトリーや細胞内局在の制御機構について明らかにしていくことが求められる。

シナプスおよびシナプス外に局在する GIRK チャネルと種々の GPCR や細胞内シグナル分子との関係から、GIRK チャネルの役割の理解がさらに深まっていくと期待される。

GIRK チャネル遺伝子欠損マウスを用いた研究が進められ、痙攣、鎮痛、不安、薬物依存 (アルコール、コカイン、モルヒネ) などとの関連が明らかにされてきている。GIRK チャネルの生体、神経回路、細胞レベルにおける機能との間を結ぶ研究の進展が期待される。

#### 文 献

- 1) Kobayashi T, Ikeda K : *Curr Pharm Res* 12 : 4513-4523, 2006 (GIRK)
- 2) Lüscher C, Slesinger PA : *Nat Rev Neurosci* 11 : 301-315, 2010 (GIRK)
- 3) Fernández-Alacid L et al : *J Neurochem* 110 : 1363-1376, 2009 (Localization & Presynaptic inhibition)
- 4) Chen X, Johnston D : *J Neurosci* 25 : 3787-3792, 2005 (Constitutive GIRK activity)
- 5) Cruz HG et al : *Nat Neurosci* 7 : 153-159, 2004 (Efficiency of receptor and GIRK coupling)
- 6) Chung HJ et al : *Proc Natl Acad Sci USA* 106 : 635-640, 2009 (Synaptic plasticity)

# がん性疼痛の脊髄鎮痛法について

## —ペインクリニックの技術導入の有用性

癌研究会有明病院麻酔科・ペインクリニック医長 \*医員 \*\*部長

HATTORI SEIJI  
服部政治

SANO HIROMI  
\*佐野博美

KANAZAWA MASASHI  
\*金澤 雅

YOKOTA MIYUKI  
\*\*横田美幸

週  
話

世界保健機関 (WHO) が1986年にがん性疼痛管理の治療指針<sup>1)</sup>を世界に啓蒙し、多くのがん患者が痛みから解放されるようになったとされている。しかしながら、一般的な疼痛治療では除痛できずに、痛みによって人生の最期の時間を苦痛に苛まれて過ごす患者もいる。そういった患者でもペインクリニックで行う神経ブロック (神経破壊薬使用) や脊髄鎮痛法が奏効すると、余生を有意義に過ごすことができる可能性がある。

がんの痛みは侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、そして心因性疼痛が複雑に含まれている痛みと言ってよい。これらに対して多くの消炎鎮痛薬、オピオイドが使用されるが、そのほとんどは全身投与が基本である。一方、神経ブロック (図) は痛みを伝える神経をピンポイントで破壊し、脊髄鎮痛法は痛みを伝える脊髄近傍に直接鎮痛薬を投与して除痛するという考え方である。神経ブロックで疼痛部位の痛みだけを取り除けば、全身投与で使わなくてはいらないオピオイドの量を大幅に減量することができるし、脊髄に直接オピオイド (特にモルヒネ) を投与すれば少量のオピオイドでも除痛ができる。

本稿では、がんの痛みの増減に対してオピオイドの調節可能な脊髄鎮痛法について概説する。

脊髄鎮痛法を大きく分けると、硬膜外腔鎮痛法と脊髄くも膜下腔鎮痛法に分けることができる。がん患者の痛みが全身に散在しているのではなく限局 (数分節) し、かつ痛みを感じている脊髄神経の支配領域が比較的狭い範囲にある場合、全身投与ではなく、その責任脊髄神経の脊髄入口部にオピオイドを投与するのが硬膜外腔鎮痛法、同部位の脊髄近傍にオピオイドを投与できるようにするのが脊髄くも膜下腔鎮痛法である<sup>2)</sup>。

硬膜外腔は脊髄を包んでいる硬膜の外側に存在している。この腔にオピオイドと局所麻酔薬を投与するため直接脊髄にオピオイドが到達しやすくなる。しかしながら「空間」であるため、薬液を比較的多く (4ml/時、96ml/日) 投与しなくてはならないという欠点もある。

脊髄くも膜下腔は脳脊髄液の中に脊髄が浮いている状態で、ここに投与されたオピオイドは、直接脊髄後角に作用して末梢からの痛

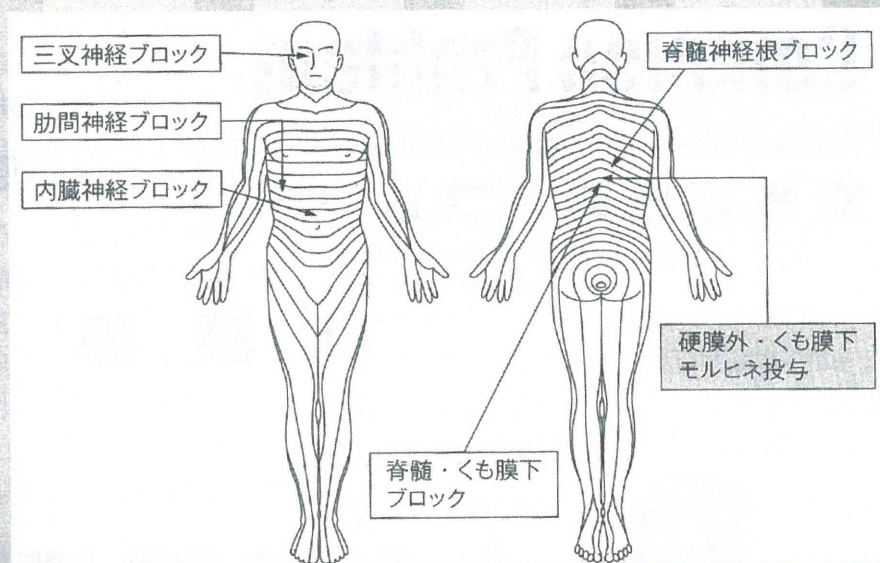


図 がん性疼痛に対する神経ブロック

み刺激を遮断する。また、脳脊髄液に満たされているために、薬液は高濃度のものを少量投与 (0.5ml/時、12ml/日) 投与すれば脳脊髄液の中で拡散させることができる。薬液が拡散するため、数分節に限局している痛みでなくても、例えば下肢全体、腹部全体でも対応可能である。

鎮痛効果も内服や静脈内投与と比べてはるかに高い。例えばモルヒネは、硬膜外腔に投与した場合は内服の20倍、脊髄くも膜下腔に投与した場合も内服の200～300倍の鎮痛効果をもたらすとされている<sup>3)</sup>。フェンタニルは脂溶性が高いため投与経路を変えても効力はあまり変わらない。

現在、CVポートのように皮下に埋め込む薬液投与経路の技術が発達している。脊髄への投与も、皮下アクセスポートを設置することで体内の投与経路を維持することができ、入浴が可能になるなど日常生活動作 (activities of daily living; ADL) の向上にもつながっている。外付けのインフューザーをつけて生活するという不便さはあるが、痛みを晒され続けることと比べればはるかに有意義な生活ができるものと思われる。

脊髄鎮痛法は、がんの激しい痛みで全身投

与のオピオイドでは対応できない場合には、感染、出血などの合併症のリスクと、除痛することのベネフィットを考慮した上で、ぜひ検討していただきたい疼痛治療法の一つと考えている。



緩和医療が取り上げられ、モルヒネ以外にもオキシコドン、フェンタニルが発売され、WHOの疼痛治療指針啓蒙の成果で9割近いがん患者の痛みが軽減したことは事実である。しかし、我々は与えられた薬剤をどう使うかということに終始し、WHO方式で除痛できない時に、痛みの専門家に相談するという考えが稀薄になってはいないであろうか。残り1割の「がん疼痛難民」をなくすためにも、オピオイドの全身投与で治療困難と判断した場合は、なるべく早期にペインクリニックの医師に神経ブロックなどの適応があるかどうかを相談することをお勧めする。

〔文献〕

- 1) WHO : Cancer Pain Relief, WHO Publications Center, 1986.
- 2) Kalso E, et al : Pain 67 : 443, 1996.
- 3) Loeser JD, et al : Bonica's management of Pain, 3rd, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, p668.

# 麻酔科的鎮痛法

服部政治 (癌研究会有明病院麻酔科医長)

佐野博美 (癌研究会有明病院麻酔科医員)

横田美幸 (癌研究会有明病院麻酔科部長)

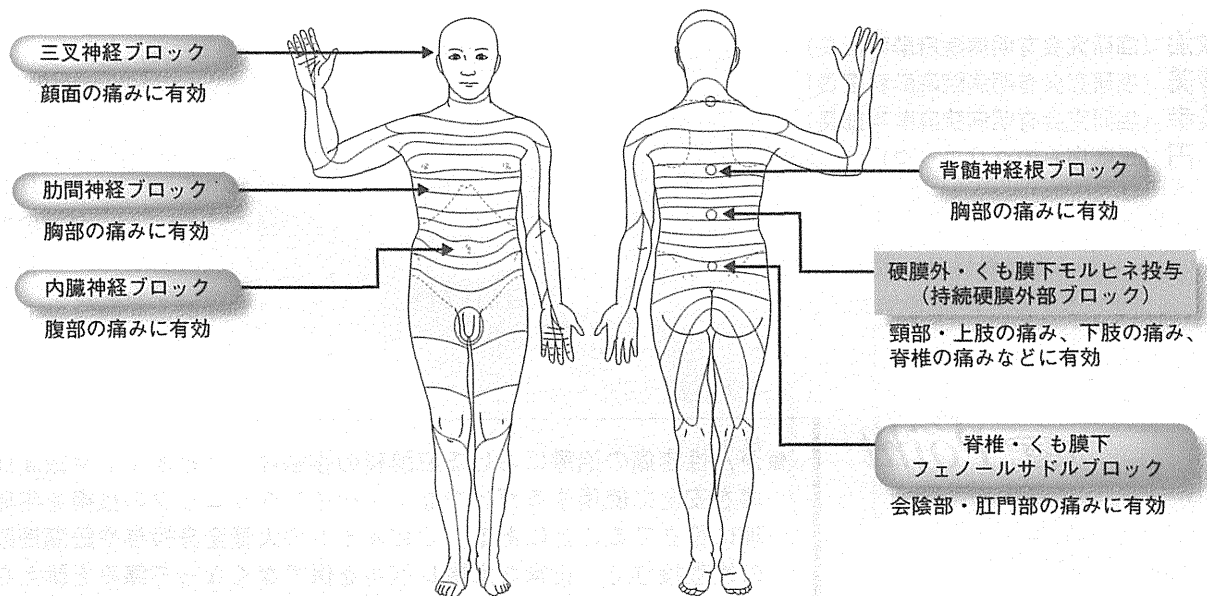
白澤 円 (三鷹痛みのクリニック)

## Point

- がん性疼痛の治療における麻酔科の役割は、オピオイドや鎮痛補助薬を安全に使用するだけでなく、ペインクリニックの技術を疼痛管理に役立てることにある。オピオイドの大量全身投与や鎮痛補助薬の複数投与で、正常な意識レベルを保てなくなって痛みを訴えなくなったからといって疼痛管理ができていないことにはならない。
- 麻酔科、特にペインクリニックの技術では、神経ブロック(神経破壊)、脊髄鎮痛法などががん性疼痛を軽減するのに有効である。
- ペインクリニックの特殊な技術はなくても、麻酔科で実施する硬膜外ブロックは管理困難ながん性疼痛に有効であることが少なからずあり、これは術後鎮痛と手技は同じだが投与薬液の組成が異なる。
- がん性疼痛に対する硬膜外鎮痛法は、術後鎮痛とは異なりオピオイド主体でADLを保ちながらも鎮痛薬を増量することが可能な方法であり、血圧の低下や運動麻痺を心配する必要はない。
- がん性疼痛という名のもとに無秩序に大量のオピオイドや鎮痛補助薬を投与するのではなく、麻酔科の技術や多方面の技術を組み合わせることを忘れてはならない。

がん性疼痛をもつ患者のなかには、WHOのがん疼痛管理指針に沿って治療をしたとしても、オピオイドの内服・貼付や鎮痛補助薬だけでは十分に痛みを取り除くことができず、大量のオピオイドを投与されて副作用に苦しみながらも鎮痛効果が不十分な難治性がん性疼痛患者が存在する。そのような場合、麻酔科・ペインクリニック医

師としては、痛みによってSedation(鎮静)を検討する前になにかほかの疼痛治療ができないかを考えたい。麻酔科・ペインクリニック科として難治性がん性疼痛に取り組む場合、神経破壊薬を使用した神経ブロック、オピオイドに局所麻酔薬を併用した持続硬膜外ブロック、そして持続くも膜下オピオイド投与方法などを提供することがで



神経破壊 (アルコール・フェノール) 神経焼灼 (高周波熱凝固)	三叉神経ブロック 胸部背髄神経根ブロック 内臓神経ブロック 脊髄くも膜下腔フェノールブロック 脊髄くも膜下腔アルコールブロック 末梢神経ブロック
オピオイド・局所麻酔薬持続投与	持続硬膜外腔ブロック 持続脊髄くも膜下腔ブロック

図1 がん性疼痛に行うことの多い神経ブロック(神経破壊)(林章敏, 高橋美賀子, 中村めぐみ, 編集. がん性疼痛ケア完全ガイド. 東京: 照林社. 2010. より引用)

きる。ただし、麻酔科であれば皆が神経ブロックをできるわけではなく、ペインクリニックの技術のある程度経験した者に限られるため、麻酔科なら誰でも実施できるとは限らない。しかしながら、ほぼすべての麻酔科医師が術後鎮痛用に硬膜外カテーテルを留置することはできる。本稿では、ペインクリニックで実施できる神経ブロック療法を概説し、麻酔科としての技術に重

点をおく意味でがん性疼痛に対する硬膜外腔オピオイド鎮痛法について詳述することにする。

### がん性疼痛に使用できる神経ブロック療法

がん性疼痛はあらゆる場所に出現する可能性がある。原発腫瘍だけでなく浸潤・転移などによって複数の場所に

痛みが出現する。だからといってオピオイドの全身投与だけに頼ってはいけません。時に大量のオピオイドが必要となってしまう。複数個所に痛みが存在しても、最も痛みの強い部位にターゲットを絞って、適応があれば神経破壊を行うことで全体の痛みを軽減できる可能性がある。

図1 にがん性疼痛に対して使用することの多い神経ブロック (神経破壊)を



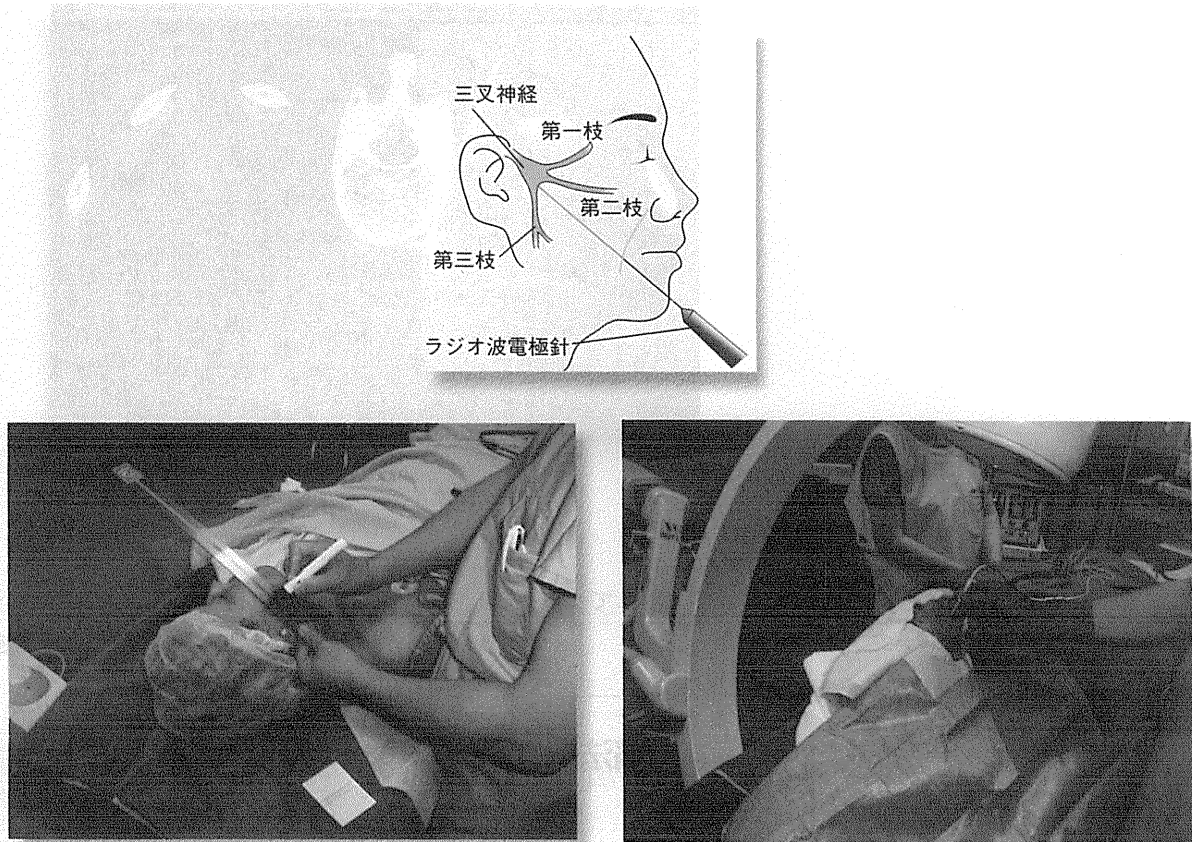


図2 三叉神経ブロック

示す。

顔面の知覚は主に三叉神経が司っているため、顔面に発生したがん性疼痛には三叉神経ブロックを用いることがある。三叉神経ブロックは一般に三叉神経痛に対して使用されるブロックであり、脳神経系であるため最近では高周波熱凝固を用いることが多い(図2)。ただし、がん患者で顔面の痛みを訴えるときには腫瘍が広範囲を占めていることが多く、アプローチでブロック針が腫瘍を貫かなくてはならな

いため、適応とならないことが多い。

胸部に限局する痛みは、胸膜浸潤、肋骨転移などで多い。局所麻酔薬による肋間神経ブロックで有効であった場合は、胸部脊髄神経根ブロックまたは

胸部脊髄くも膜下フェノール\*1/アルコールブロック\*2を行うことで局所の痛みを無痛にできることがある。

膵臓がん、胆管がん、進行胃がん、骨盤内腫瘍などで起こる内臓痛に対し

\*1…フェノールブロック

神経破壊薬であるフェノールグリセリンは、比重が高いため髄腔内へ投与されると下方へ沈む。そのため、胸部では患側を下に、肛門部痛では座位にして実施する。

\*2…アルコールブロック

99.5%エタノールを、内臓神経ブロック、交感神経節ブロック、脊髄くも膜下神経ブロックで使用する。髄腔内では比重が軽いいため患側を上にしてブロックする。

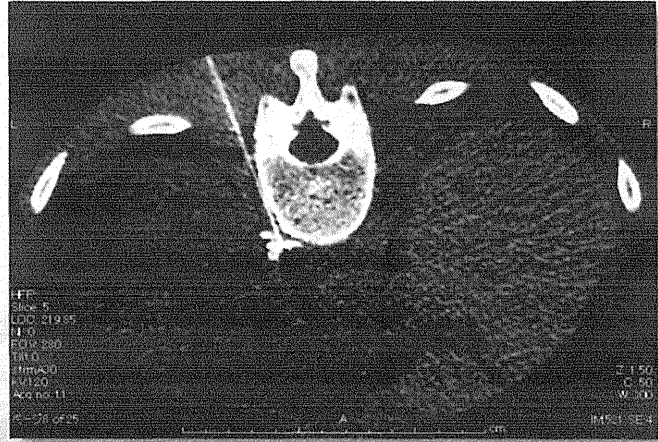


図3 腹腔神経叢ブロック

ては、内臓神経ブロックが有効である。上腹部の内臓痛には腹腔神経叢を、骨盤内の痛みには上下腹神経叢をアルコールでブロックすることが多い(図3)。

Miles手術後の旧肛門部痛や会陰部痛には脊髄くも膜下フェノールサドルブロックをすることで痛みを軽減することができる<sup>1)</sup>。フェノールグリセリンの比重が高く下方へ沈むことを利用して座位で行う(図4)。以上のように局所に発生したがん性疼痛はその伝達路を遮断する神経ブロック(神経破壊薬使用)を実施することでその痛みをピンポイントで取り除くことが可能となるのである。

複数個所に痛みがある場合でも、最も痛みの強い個所をブロックすれば、残りの痛みをオピオイドなどの全身投与で賄えばよい。複数個所痛みがあるからオピオイドの全身投与だけで立ち向かうというのは、決して患者のためにはならない。ぜひ神経ブロックの適

応について相談してから判断していただきたい。

### 硬膜外鎮痛法：総論

上記神経ブロック法は、ある程度ペインクリニックなどで修練を積んだ麻酔科医師によって実施することが望ましい。しかしながらすべての施設にそういった麻酔科医師がいるとは限らないため、主治医ができる範囲で疼痛管理を行うか、鎮痛薬の全身投与やスピリチュアルペインを中心とした緩和医療へと依頼することになる。そこで、ここでは麻酔科であればほぼすべての医師が修得しているであろう硬膜外カテーテルを用いたがん性疼痛管理法について述べる。

手術後の鎮痛方法には種々あるが、なかでも下肢の手術、開腹手術、開胸手術時の硬膜外局所麻酔薬投与は鎮痛効果に優れ、手術からの回復時間や

入院期間を短縮するとされている<sup>2,3)</sup>。しかしながら、局所麻酔薬を使用した場合、下肢の運動麻痺により手術後ベッド上安静を余儀なくされ、患者の活動性が低下し回復が遅れる可能性が示唆されている<sup>4)</sup>。世界的には1970年代後半からオピオイドの硬膜外投与の有用性が報告されるようになり<sup>5,6)</sup>、現在では各国で術後硬膜外鎮痛に多種のオピオイドが使用されている。オピオイドによる硬膜外鎮痛の有用性は、血圧の低下がなく、運動麻痺も起こらない点にある。このことががん性疼痛における硬膜外鎮痛法への適用に繋がるのである。

表1に術後鎮痛とがん性疼痛管理における管理背景の違いを示した。術後痛は3～5日で減少して行くのに対して、がん性疼痛では経過とともに増強していくことが多い。つまり、前者ではオピオイド量を減量していき、後者では期間を通じて投与量調節することになる(図5)。術後はモニターや観

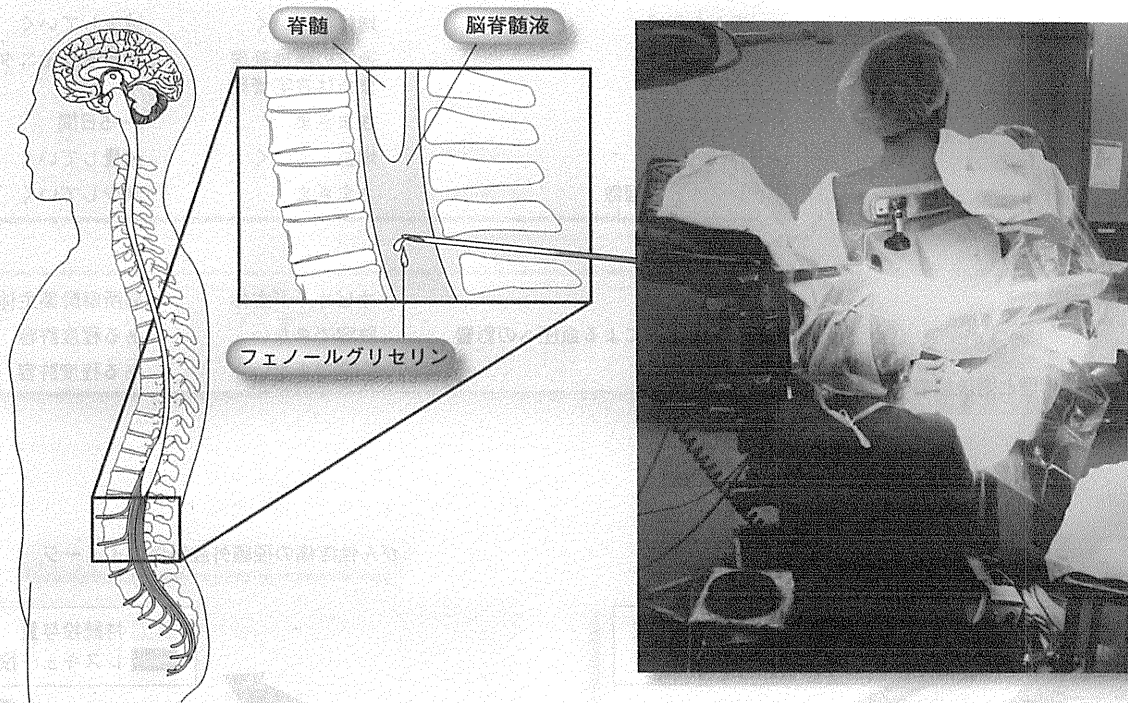


図4 脊髄くも膜下フェノールサドルブロック

察室などで監視されているのに対して、がん患者は一般病棟や在宅など監視の目が行き届かないことが多い。以上より、硬膜外鎮痛法では、術後は局所麻酔薬使用によるある程度の血圧低下や運動麻痺は血圧モニターや安静によって回避できるが、がん性疼痛ではそのようなわけにはいかないため、オピオイドを主体に用量調節し、局所麻酔薬濃度は非常に低濃度にする。

フェンタニル<sup>\*3</sup>を使用する場合もあるが、硬膜外鎮痛法では高濃度製剤のあるモルヒネのほうが使用しやすい。モルヒネは投与経路によって効力が異なり、硬膜外腔に投与すると経口の

1/20の量で同等の鎮痛効果をもたらすとされている。フェンタニルは脂溶性が高いため経皮吸収でも硬膜外腔投与でも同量であるため、がん性疼痛のように増強する痛みにはあまり向かない。

### 硬膜外腔鎮痛法の実際

硬膜外腔鎮痛の初期投与量は、モルヒネ0.1mg/mL、0.05%レボピバカイン(ポプスカイン<sup>®</sup>)溶液または0.05%ピバカイン(マーカイン<sup>®</sup>)を4~6mL/hrで開始する(表2)。4mL/hrで持続投与した場合、持続投与量だ

\*3…フェンタニル

脂溶性が高いため、モルヒネと異なり投与経路を変更しても効果は同じである。わが国では50 $\mu$ g/mL溶液しかなく、高用量となったときに調整ができないため術後鎮痛には有用だが、がん性疼痛管理には向かない。

	がん性疼痛管理	術後鎮痛
痛みの経過	増強していく	減少していく
監視	通常の病棟管理 または在宅管理	観察室やモニター
鎮痛期間	さまざま	3~5日間
持続投与	増量していく	減量していく
レスキュー回数	さまざま	減少していく
<b>硬膜外鎮痛</b>		
使用薬液	オピオイド主体	局所麻酔薬主体
レスキューによる血圧への影響	許容できない	ある程度許容
運動障害	許容できない	ある程度許容

表1 がん性疼痛管理と術後鎮痛の違い

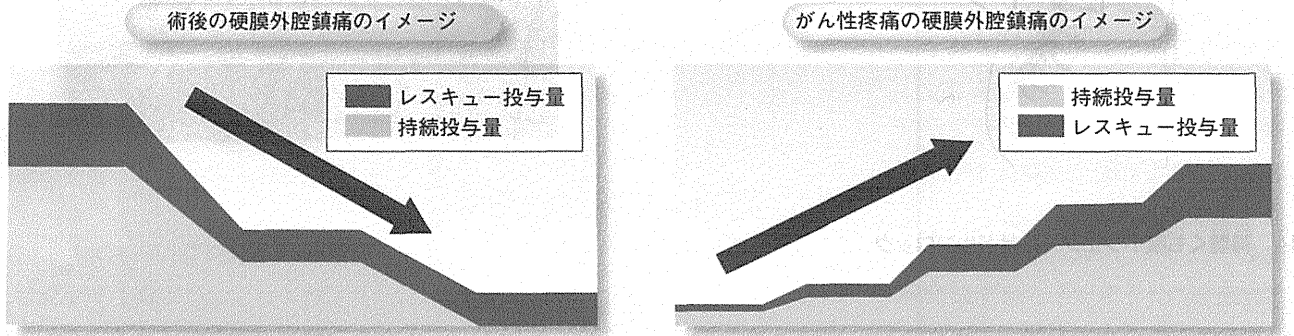


図5 術後鎮痛とがん性疼痛管理の投与量経過のイメージ

けで計算すると9.6mg/日となる。これは効力比でみると内服換算で約200mg/日の経口モルヒネに相当することになる。処置前の経口モルヒネ換算で200mg/日以下の場合でも、この濃度で開始することが多い。高齢者や全身状態が悪化している患者では

0.05mg/mL(フェンタニルであれば0.005mg/mL)に濃度調整する。硬膜外腔投与前のオピオイドが200mg/日以上である場合は、効力比を参考に硬膜外腔モルヒネの濃度を定める。フェンタニルでは、貼付している製剤の1日投与量と同量またはその半分量とす

る。オピオイドの全身投与と脊髄投与を比べるとその鎮痛の質は大きく異なるため、効力比は参考値と考えてやや少なめから開始してタイトレーション\*4したほうがよい。

硬膜外オピオイドが開始されると劇的に痛みが軽減することが多い。その場合、それまでに使用していた経口またはIVのオピオイドを速やかに減量しなくてはならない。目安としては、1日で半分量に漸減しながら最終的に中

\*4…タイトレーション

オピオイドを使用する場合に、痛みが軽減または消失するまで増量していくこと。安全性を考慮して低用量のオピオイドで開始し、速やかに増量をつけて痛みを中和できる量まで到達させる。