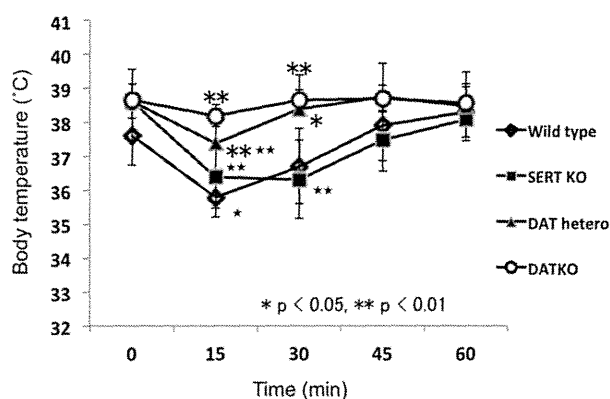


野生型マウスおよび SERT ホモ欠損マウスでは体温の低下が見られるのに対し、DAT ホモ欠損マウスでは体温の低下が見られず、この差は有意であった（野生型マウスに対して、 $p < 0.0005$ 、SERT ホモ欠損マウスに対して、 $p < 0.0005$ ）。この傾向はメフェドロン投与 30 分後においても同様であり、DAT ホモ欠損マウスは野生型マウス、SERT ホモ欠損マウスに比較して体温の低下が見られなかった（野生型マウスに対して、 $p < 0.004$ 、SERT ホモ欠損マウスに対して、 $p < 0.0005$ ）。(Fig.1)



**Fig.1: 野生型マウスおよび各遺伝子欠損マウス (SERT ホモ欠損マウス、DATヘテロ欠損マウス、DAT ホモ欠損マウス) における 10 mg/kg メフェドロン投与時の体温の変化**

野生型マウス:  $n = 6$ , SERT ホモ欠損マウス:  $n = 10$ , DAT ヘテロ欠損マウス:  $n = 5$ , DAT ホモ欠損マウス:  $n = 7$ 。\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ , 野生型マウスに対して検定。\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ , メフェドロン投与前の体温に対して検定。

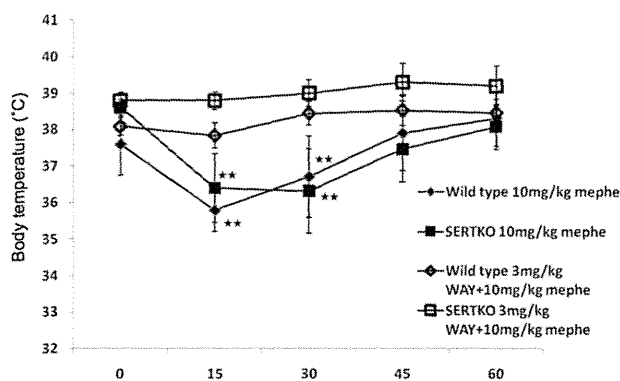
## 1-2. セロトニン 1A 受容体拮抗薬 WAY100635 前投与がメフェドロン投与による体温変化に与える影響

野生型マウスおよび SERT ホモ欠損マウスに対し、10 mg/kg メフェドロン投与前に 3 mg/kg のセロトニン 1A 受容体拮抗薬 WAY100635 を投与し、メフェドロン投与によって惹起される体温低下に対するセロトニン 1A 受容体の関与を検証した。

その結果、体温に対して薬剤投与ごとに有意な差を認められた (ANOVA,  $F(1, 14) = 57.159$ ,  $p < 0.0005$ )。さらに体温変化に対して時間×薬剤投与の間に交互作用が見られた (ANOVA,  $F(4, 74) = 5.903$ ,  $p < 0.0005$ )。

3mg/kg のセロトニン 1A 受容体拮抗薬 WAY100635 前投与によって 10 mg/kg メフェドロン投与による体温低下作用が、野生型マウス、SERT ホモ欠損マウスともにほぼ消失していた。

(野生型マウス、メフェドロン投与 15 分後、 $p < 0.0005$ ; メフェドロン投与 30 分後、 $p < 0.001$ ; SERT ホモ欠損マウス、メフェドロン投与 15 分後、 $p < 0.0005$ ; メフェドロン投与 30 分後、 $p < 0.0005$ )。 (Fig.2)



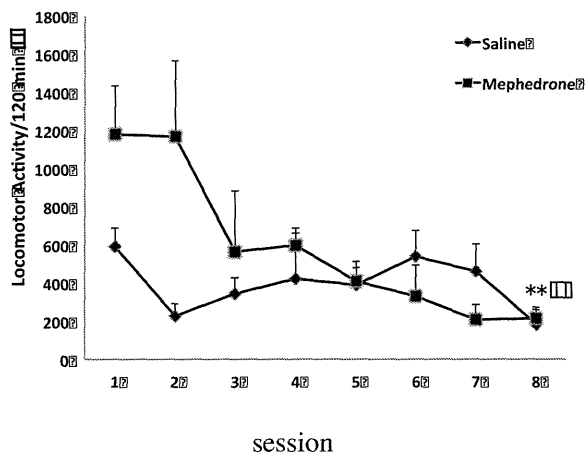
**Fig.2: 野生型マウスおよびSERT ホモ欠損マウス における 3 mg/kg WAY100635 前投与が 10 mg/kg メフェドロンによる体温の低下効果に与える影響**

\*\* $p < 0.01$ , 各遺伝子型マウスの同時時間帯における 10 mg/kg メフェドロン投与のみと 3 mg/kg WAY100635 前投与後のメフェドロン投与時の体温の比較。

## 2. メフェドロン投与による移所運動量の変化

野生型マウスにおいて、メフェドロン 3 mg/kg の初回投与後には、移所運動量の増加する傾向が見られた。しかし、メフェドロンの反復投与 3 回目以降には移所運動量の増加は認められず、行動

感作の形成は認められなかった。7 回隔日投与の後に一週間休薬後のメフェドロン再投与では逆に耐性を形成した(F (1, 12) = 12.62, p < 0.004)。(Fig.3)



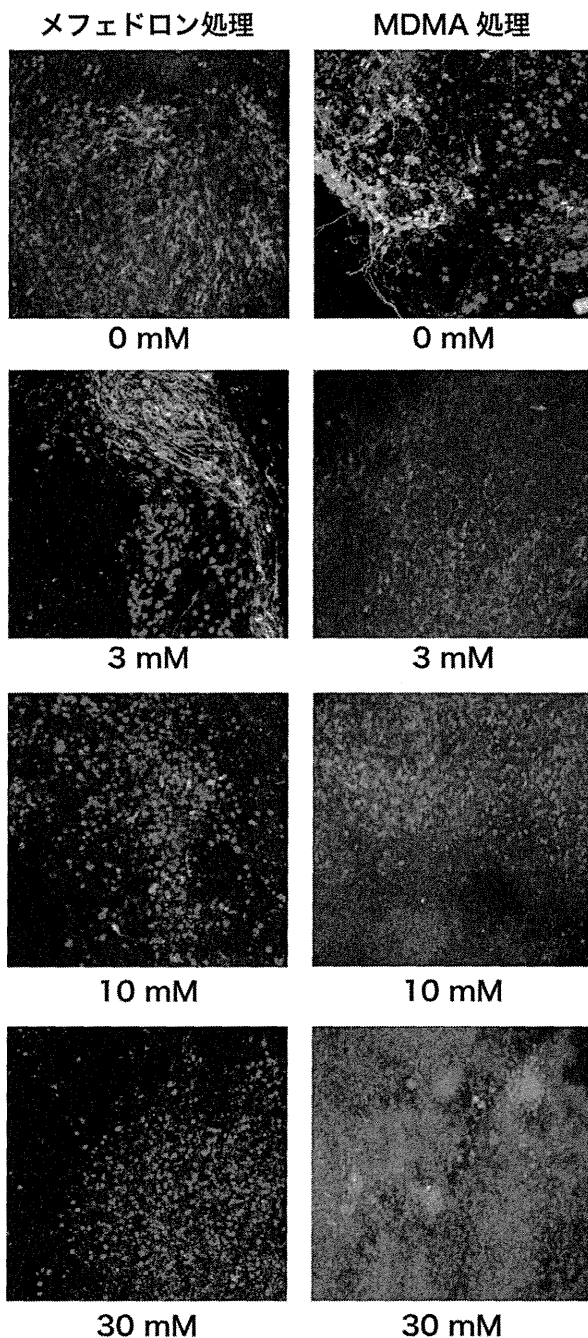
**Fig.3:** メフェドロン反復投与による野生型マウスの移所運動量変化

生理食塩水投与群 (n = 4)、メフェドロン投与群 (n = 8)。\*\*; p < 0.01, メフェドロン 3 mg/kg 投与 session1 に対して検定。

### 3. 細胞毒性の測定

SDIA 法を用いて、マウス ES 細胞からドーパミン神経細胞を分化させた。この細胞に対し各薬剤濃度 (0, 3, 10, 30, 100 mM) のメフェドロンあるいは MDMA の投与を行い、細胞毒性を検討した。その結果、メフェドロンおよび MDMA の両薬剤において、濃度依存的にドーパミン神経細胞に対する毒性が増大することが示された。3mM のメフェドロンあるいは MDMA 処理においては、生理食塩水処理に比較して細胞に明らかな影響は見られなかった。しかし、10 mM のメフェドロン処理によって、TH と NeuN の両方が陽性であるドーパミン神経細胞では顆粒状となる形態的な異常が見られたのに対し、NeuN のみ陽性である非ドーパミン神経細胞では明らかな異常は認められなかった。これは、同濃度の MDMA 処理にお

いても同様であった。顆粒状となり形態的に異常を示すドーパミン神経細胞はメフェドロンあるいは MDMA の 30 mM 処理によってその傾向がより顕著となり、100 mM 処理では両薬剤においてほぼ全てのドーパミン神経細胞が異常を示し、非ドーパミン神経細胞も核が破裂するなど、毒性が見られた。(Fig.4)



**Fig.4:** 各濃度のメフェドロン、MDMA 処理によるドーパミン神経細胞への毒性

#### D. 考察

メフェドロンは本邦において 2012 年 7 月に麻薬指定を受けるなど規制が本格化してきているが、メタンフェタミンや MDMA などの他の中枢刺激薬に比べて急性・慢性の神経毒性に関する研究は限られていた。本研究ではメフェドロンの作用分子であると考えられるモノアミン輸送体の欠損マウスを用いて、薬理学的手法を用いて神経毒性の機序の解明を進めた。10 mg/kg メフェドロンの腹腔内への単独投与によって野生型マウスと SERT ホモ欠損マウスでは有意な体温の低下を示した。ところが DAT ホモ欠損マウスにおいてはメフェドロンの投与による体温低下が消失しており、DAT ヘテロ欠損マウスでは野生型マウスと DAT ホモ欠損マウスのほぼ中間の表現型を示した。以上の結果から、メフェドロンが引き起こす体温の低下については DAT への作用が重要であることが示唆された。これまでの報告から、主に DAT の機能を阻害し細胞外ドーパミン量を増加させるメタンフェタミンなどの中枢刺激薬は、ラットやマウスの体温を上昇させる[11, 12]。一方でメフェドロンと同様に DAT、SERT の両輸送体に作用する薬剤である MDMA は、低用量では体温を低下させ、高用量では体温を上昇させることが報告されている[13, 14]。ドーパミンは体温の上昇に寄与するが、セロトニンは体温の上昇と低下の双方に関わる[15]。セロトニン受容体のうち、セロトニン 1A 受容体の活性化は体温の低下を引き起こす[16]。詳細な機序は不明であるもののメフェドロンは DAT と SERT の双方に作用するため、メフェドロン投与による体温の変化はドーパミンとセロトニンのバランスによって惹起され、DAT ホモ欠損マウスではこのバランスが決定的に変化してしまっている可能性が考えられた。我々は DAT と SERT の両遺伝子を欠損したダブルノックアウトマウスでは、通常では体温を上昇さ

せる作用を持つメタンフェタミンの投与によって逆説的な体温の低下を報告した[17]。以上の結果から DAT、SERT を介したドーパミンおよびセロトニンの神経伝達のバランスが、体温の上昇または低下を決定づける要因の一つである可能性が考えられる。

次にメフェドロン投与によって引き起こされる体温の低下に対するセロトニンの関与を調べるために、野生型マウスおよび SERT ホモ欠損マウスに対して選択的セロトニン 1A 受容体拮抗薬 WAY100635 を前投与し、メフェドロン投与による体温の変化を検討した。選択的セロトニン 1A 受容体拮抗薬により野生型マウス、SERT ホモ欠損マウスの両方において、体温の低下が拮抗された。これらの結果によりメフェドロン投与によって惹起される体温低下はセロトニン 1A 受容体を介するものであることが示唆された。

今回、3 mg/kg のメフェドロンの急性投与によって生理食塩水投与群に比べて行動量が増加する傾向が見られ、既報と一致した[18]。メタンフェタミンなどの中枢刺激薬の反復投与では行動感作が形成される[9]。DAT と SERT の双方に作用する MDMA は、メタンフェタミンと比較すると行動感作が形成されにくいことが報告されている[19]。メフェドロンは MDMA よりもより SERT に対する親和性が高く DAT への親和性が低いため、行動感作が形成されにくいものと推察される。

ES 細胞から分化させたドーパミン神経細胞をメフェドロンあるいは MDMA に暴露した結果、濃度依存的に毒性が強くなることが示された。その毒性の程度は、メフェドロンと MDMA とで同程度であった。以前から SH-SY5Y や PC12 細胞などの不死化した培養細胞にメタンフェタミンや MDMA などの薬剤を添加することで毒性を検討する実験は多数行われてきた[20, 21]。しかしこれらの細胞は不死化しているため、実際に生体内に存在する細胞とは大きく異なり、また、ドーパミ

ン神経細胞としての評価も難しかった。今回、ES細胞から分化させたドーパミン神経細胞を使用することにより、実際の生体内に存在する細胞に近い環境であることに加え、先行研究に比べて細胞特異性の高い毒性試験を行うことが可能となった。以上より、体温の実験でも示唆されていたメフェドロン<sup>1</sup>のドーパミン神経伝達への関与が示唆されたが、今後は定量的な解析方法の検討が必要と考えられる。

## E. 結論

モノアミン輸送体の遺伝子欠損マウスを用いたメフェドロン<sup>1</sup>の毒性試験により、メフェドロン投与により惹起される体温の低下には DAT が深く関わっていることが明らかになった。さらにメフェドロン投与による体温低下はセロトニン 1A 受容体拮抗薬の前投与により消失したことから、メフェドロンによる体温低下はセロトニン 1A 受容体を介することが示唆された。以上よりメフェドロンはドーパミンとセロトニンの両神経伝達を制御する神経回路を介して体温に影響を与える可能性が考えられた。

メフェドロン<sup>1</sup>の急性投与によって行動量が増加する傾向が見られたものの、反復投与による行動感作は形成されなかった。これはメフェドロン<sup>1</sup>の DAT への親和性が従来の中枢刺激薬よりも低いことが原因の 1 つだと考えられる。さらにメフェドロン<sup>1</sup>は SERT への親和性が高いため、増加した細胞外セロトニンによって行動量の増加が抑えられ、行動感作の形成が抑制された可能性が考えられる。

メフェドロン<sup>1</sup>と MDMA のドーパミン神経細胞への毒性を、ES 細胞から分化させたドーパミン神経細胞を用いて検討した結果、メフェドロン<sup>1</sup>と MDMA の両薬剤は濃度依存的にドーパミン神経細胞を傷害することが明らかになった。この実験結果から、メフェドロン<sup>1</sup>はドーパミン神経細胞に

対し、MDMA と同程度の神経毒性を有すると考えられる。

## [参考文献]

- 1) Morris, K., UK places generic ban on mephedrone drug family. *Lancet*, **375**(9723): p. 1333-4. 2010.
- 2) Dickson, A.J., S.P. Vorce, B. Levine, et al., Multiple-drug toxicity caused by the coadministration of 4-methylmethcathinone (mephedrone) and heroin. *J Anal Toxicol*, **34**(3): p. 162-8. 2010.
- 3) Lusthof, K.J., R. Oosting, A. Maes, et al., A case of extreme agitation and death after the use of mephedrone in The Netherlands. *Forensic Sci Int*, **206**(1-3): p. e93-5. 2011.
- 4) Baumann, M.H., M.A. Ayestas, Jr., J.S. Partilla, et al., The designer methcathinone analogs, mephedrone and methylone, are substrates for monoamine transporters in brain tissue. *Neuropsychopharmacology*, **37**(5): p. 1192-203. 2012.
- 5) Hadlock, G.C., K.M. Webb, L.M. McFadden, et al., 4-Methylmethcathinone (mephedrone): neuropharmacological effects of a designer stimulant of abuse. *J Pharmacol Exp Ther*, **339**(2): p. 530-6. 2011.
- 6) Sora, I., C. Wichems, N. Takahashi, et al., Cocaine reward models: conditioned place preference can be established in dopamine- and in serotonin-transporter knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **95**(13): p. 7699-704. 1998.
- 7) Mathews, T.A., D.E. Fedele, F.M. Coppelli, et al., Gene dose-dependent alterations in extraneuronal serotonin but not dopamine in

- mice with reduced serotonin transporter expression. *J Neurosci Methods*, **140**(1-2): p. 169-81. 2004.
- 8) Ito, M., Y. Numachi, A. Ohara, et al., Hyperthermic and lethal effects of methamphetamine: roles of dopamine D1 and D2 receptors. *Neurosci Lett*, **438**(3): p. 327-9. 2008.
- 9) Fukushima, S., H. Shen, H. Hata, et al., Methamphetamine-induced locomotor activity and sensitization in dopamine transporter and vesicular monoamine transporter 2 double mutant mice. *Psychopharmacology (Berl)*, **193**(1): p. 55-62. 2007.
- 10) Kawasaki, H., K. Mizuseki, S. Nishikawa, et al., Induction of midbrain dopaminergic neurons from ES cells by stromal cell-derived inducing activity. *Neuron*, **28**(1): p. 31-40. 2000.
- 11) Albers, D.S. and P.K. Sonsalla, Methamphetamine-induced hyperthermia and dopaminergic neurotoxicity in mice: pharmacological profile of protective and nonprotective agents. *J Pharmacol Exp Ther*, **275**(3): p. 1104-14. 1995.
- 12) Levi, M.S., B. Divine, J.P. Hanig, et al., A comparison of methylphenidate-, amphetamine-, and methamphetamine-induced hyperthermia and neurotoxicity in male Sprague-Dawley rats during the waking (lights off) cycle. *Neurotoxicol Teratol*, **34**(2): p. 253-62. 2012.
- 13) Rusyniak, D.E., M.V. Zaretskaia, D.V. Zaretsky, et al., 3,4-Methylenedioxy methamphetamine- and 8-hydroxy-2-di-n-propylamino-tetralin-induced hypothermia: role and location of 5-hydroxytryptamine 1A receptors. *J Pharmacol Exp Ther*, **323**(2): p. 477-87. 2007.
- 14) Takamatsu, Y., H. Shiotsuki, S. Kasai, et al., Enhanced Hyperthermia Induced by MDMA in Parkin Knockout Mice. *Curr Neuropharmacol*, **9**(1): p. 96-9. 2011.
- 15) Cox, B., R.W. Kerwin, T.F. Lee, et al., A dopamine-5-hydroxytryptamine link in the hypothalamic pathways which mediate heat loss in the rat. *J Physiol*, **303**: p. 9-21. 1980.
- 16) Li, Q., C. Wichems, A. Heils, et al., Reduction of 5-hydroxytryptamine (5-HT)(1A)-mediated temperature and neuroendocrine responses and 5-HT(1A) binding sites in 5-HT transporter knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther*, **291**(3): p. 999-1007. 1999.
- 17) Numachi, Y., A. Ohara, M. Yamashita, et al., Methamphetamine-induced hyperthermia and lethal toxicity: role of the dopamine and serotonin transporters. *Eur J Pharmacol*, **572**(2-3): p. 120-8. 2007.
- 18) Angoa-Perez, M., M.J. Kane, D.M. Francescutti, et al., Mephedrone, an abused psychoactive component of 'bath salts' and methamphetamine congener, does not cause neurotoxicity to dopamine nerve endings of the striatum. *J Neurochem*, **120**(6): p. 1097-107. 2012.
- 19) Kalivas, P.W., P. Duffy, and S.R. White, MDMA elicits behavioral and neurochemical sensitization in rats. *Neuropsychopharmacology*, **18**(6): p. 469-79. 1998.
- 20) Permpoonputtana, K. and P. Govitrapong, The Anti-inflammatory Effect of Melatonin on Methamphetamine-Induced Pro

inflammatory Mediators in Human Neuroblastoma Dopamine SH-SY5Y Cell Lines. *Neurotox Res.* 2012.

- 21) Kaizaki, A., S. Tanaka, K. Tsujikawa, et al., Recreational drugs, 3,4-Methylenedioxy methamphetamine(MDMA), 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA) and diphenylprolinol, inhibit neurite outgrowth in PC12 cells. *J Toxicol Sci.* **35**(3): p. 375-81. 2010.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Arime Y, Kasahara Y, Hall FS, Uhl GR, Sora I. Cortico-subcortical neuromodulation involved in the amelioration of prepulse inhibition deficits in dopamine transporter knockout mice. *Neuropsychopharmacology* 37(11): 2522-2530 (2012)
2. 榊原泰史, 曾良一郎. 脳に働く“くすり”のメカニズム. *教育と医学.* 60(10):31-38 (2012)
3. Uchiumi O, Kasahara Y, Fukui A, Hall FS, Uhl GR, Sora I. Serotonergic involvement in the amelioration of behavioral abnormalities in dopamine transporter knockout mice by nicotine. *Neuropharmacology* 64(1): 348-356 (2013)
4. Moriya Y, Hall FS, Sora I. The role of serotonin in the effects of psychostimulant drugs: Behavioral studies of addiction-and abuse-related phenotypes. In: Hall FS (ed.) *Serotonin: Biosynthesis, Regulation and Health Implications.* New York: Nova Science Publishers. *in press*
5. Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, Hasegawa J, Aoki Y, Nishi A, Saita N, Koukita Y, Nagashima M, Katoh R, Satoh Y, Tagami M, Higuchi S, Ujike H, Ozaki N, Inada T, Iwata N, Sora I, Iyo M,

Kondo N, Won M, Naruse N, Uehara K, Itokawa M, Koga M, Arinami T, Kaneko Y, Hayashida M, Ikeda K. Genome-wide association study identifies a potent locus associated with human opioid sensitivity, *Molecular Psychiatry in press*

6. Yamashita M, Sakakibara Y, Hall F, Numachi Y, Yoshida, S, Kobayashi H, Uchiumi O, Uhl George, Kasahara Y, Sora I. Impaired Cliff Avoidance Reaction in Dopamine Transporter Knockout Mice, *Psychopharmacology in press*
7. Ohara A, Kasahara Y, Yamamoto H, Hata H, Kobayashi H, Numachi Y, Miyoshi I, Hall FS, Uhl GR, Ikeda K, Sora I. Exclusive expression of VMAT2 in noradrenergic neurons increases viability of homozygous VMAT2 knockout mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications in press*

### 2. 学会発表

#### 国際学会

1. Sora I. Transgenic animal model for psychosis: Its implication in translational research. German-Japanese HeKKSAG On Universities Consortium (VII-c) Enhancing the Japanese-German Neuroscience Research Network Focusing on Psychosis. 2nd Japanese-German Presidents' Conference, Kyoto [2012/3/29-30]
2. Sora I. Genetic vulnerability of methamphetamine addiction. Symposium: Genetics of addiction - Asia-Pacific perspective. The 16th International Society for Biomedical Research on Alcoholism (ISBRA) World Congress, Sapporo [2012/9/10-12]

#### 国内学会

1. 曾良一郎. 精神疾患の動物モデル シンポジウム: 動物実験研究の意義と将来 -基礎から応用、隣接領域まで-. 日本心理学会第76回大会, 東京 [2012/9/11]
2. 曾良一郎. 薬物依存の薬理遺伝学. シンポジウム 6: 薬物依存に関与するタンパク性分子の発現と機能. 第22回日本臨床精神神経薬理学会・第42回日本神経精神薬理学会合同年会,

宇都宮 [2012/10/18-20]

3. 曾良一郎. 中枢刺激薬作用機序から知る AD/HD の病態メカニズム. シンポジウム 9: 依存性薬物作用機序から知る精神神経疾患の病態メカニズム. 第 22 回日本臨床精神神経薬理学会・第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会, 宇都宮 [2012/10/18-20]

## 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

## 物質使用のリスクとなるパーソナリティ測定尺度 Substance Use Risk Profile Scale-Japanese version の 開発に関する研究

研究分担者：伊豫雅臣<sup>1</sup>

研究協力者：大宮宗一郎<sup>2</sup>、五十嵐禎人<sup>3</sup>

(<sup>1</sup> 千葉大学大学院医学研究院精神医学、<sup>2</sup> 千葉大学大学院医学薬学府環境科学専攻、<sup>3</sup> 千葉大学社会精神保健教育研究センター法システム研究部門)

### [研究要旨]

違法性薬物の乱用や依存、あるいはそれに伴って惹起される精神病状態を含む物質関連障害は、依然として大きな社会問題となっている。したがって、その治療と再発予防の方法論の確立とともに、物質使用の予防法を確立することは重要な課題である。物質使用には個人要因（パーソナリティなど）および環境要因（家族、友人など）が複雑に絡み合っているが、近年、物質使用とパーソナリティの関連が有力視されている。海外の研究によれば、物質乱用のリスクとなるパーソナリティに注目した心理尺度 Substance Use Risk Profile Scale (SURPS) が開発され、この心理尺度を用いた予防教育介入が有効であることが実証されている。そこで、昨年度は物質使用のリスクとなるパーソナリティを測定する尺度である日本語版 SURPS (SURPS-J) を開発し、その信頼性と妥当性の検証を行った。

今年度の研究では、先行研究を踏まえて、アルコール・薬物専門治療病院の入院患者 27 名に対して SURPS-J を施行し、物質使用関連障害罹患者の診断名別 SURPS-J の得点の比較、SURPS-J と同調傾向、問題解決スキルの関連について検証を行った。その結果、統計分析に基づく比較が可能であった薬物依存者、覚せい剤精神病患者、脱法ハーブによる中毒性精神障害者、アルコール依存症者の SURPS-J の得点間に有意差はみられなかった。SURPS-J と同調傾向、問題解決スキルの関連については、不安感受性が高いと問題解決への自信が低下し、絶望感が高いと問題解決に伴う感情や行動をコントロールできるという自信が低下する傾向が窺えた。一方、刺激志向性と衝動性が高くとも、本研究で使用した問題解決尺度で測定される問題解決スキルに変化がないことが窺われた。また、SURPS-J および不安感受性の得点を高群と低群に分けた場合、高群が低群に比べて問題解決への自信が有意に低いことが窺われた。以上の結果を踏まえると、物質使用者への介入にあたっては、不安感受性と絶望感が高い群に注目する必要が示唆された。

### A. 研究目的

わが国の薬物事犯の取り締まり件数は、未成年者に、成人共に概ね減少傾向にあるが<sup>1)</sup>、使用されている薬物が違法薬物から脱法あるいは合法薬物に変化していることが指摘されている<sup>2)</sup>。例えば、精神病惹起作用の強い覚せい剤などの「ハードドラッグ」の使用から脱法ハーブなどの「ソフ



トドラッグ」への移行<sup>2)</sup>、あるいは、抗不安薬や睡眠薬などの「医薬品」の使用<sup>3)</sup>への変化である。したがって、わが国における物質乱用の予防および治療法の確立は、依然として極めて重要な課題である。

近年、この領域では、物質乱用とパーソナリティの関連が有力視されており<sup>4)</sup>、物質乱用のリスクとなるパーソナリティに注目した心理尺度 Substance Use Risk Profile Scale (SURPS) が開発されている<sup>5)</sup>。SURPS は欧米やアジアで使用されるとともに、この心理尺度を用いた予防教育介入が有効であることが、複数の無作為割り付け研究から報告されている (e.g. Conrod et al., 2013<sup>6)</sup>)。このような背景を踏まえて、昨年度は、日本語版 Substance Use Risk Profile Scale (SURPS-J) を開発し、信頼性および妥当性の検証を行った。

SURPS を用いた先行研究では、未成年者だけでなく、薬物依存症者を含む受刑者を対象にも調査を行っており、男女ともに、脱抑制パーソナリティと薬物使用が女性の犯罪と関連していることが明らかにされている<sup>7,8)</sup>。また、SURPS と問題解決スキル尺度を用いた研究も行われており、問題解決スキルが、絶望感の高さと物質使用の関連を調整することが報告されている<sup>9)</sup>。

そこで、本研究では、これらの先行研究を踏まえて、薬物依存症者を対象に SURPS-J、同調傾向尺度、問題解決尺度を用いた調査を行った。

## B. 研究方法

### 1. 研究対象者

インフォームドコンセントを行い、研究協力の同意を得たアルコール・薬物依存症専門病院の入院患者27名 (男性21名、女性6名；平均年齢=34.85±9.08 歳) を対象に、自記式の質問紙調査を行った。

診断名の内訳は、薬物依存症者が7名 (26%)、覚せい剤精神病9名 (33%)、脱法ハーブによる中

毒性精神障害5名 (19%)、アルコール依存症2名 (7%)、揮発性溶剤依存症1名 (4%)、多剤依存症1名 (4%)、大麻精神病1名 (4%)、不明1名 (4%) である (図1)。

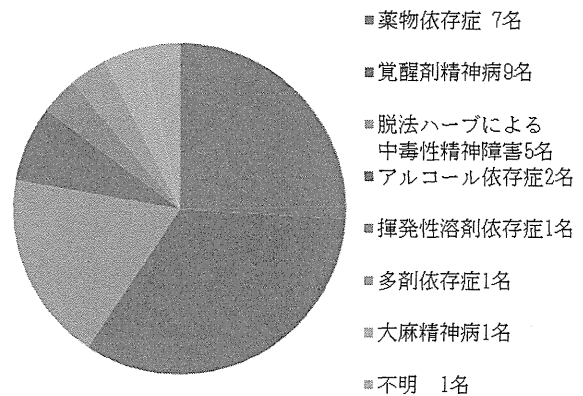


図1. 診断名の内訳

### (倫理面への配慮)

千葉大学大学院医学研究院の倫理委員会の承認を受けて、本研究を実施した。

## 2. 測定尺度

### Substance Use Profile Risk Profile – Japanese version (SURPS-J : Appendix A)<sup>5)</sup>

キングスカレッジロンドン、精神医学研究所の Dr. Patricia Conrod らが開発した物質使用のリスクとなるパーソナリティを検出する心理尺度である。物質使用に関連する不安感受性 (AS)、絶望感 (H)、刺激志向性 (SS)、衝動性 (IMP) の4つのパーソナリティを測定する。23項目4件法である。同調傾向尺度 (Need for harmony NH : Appendix B)<sup>10)</sup>

相手との調和・協調、仲の良い関係を求める傾向を測定する12項目4件法の自記式尺度である。

### 問題解決尺度 (Problem solving Inventory PSI : Appendix C)<sup>11)</sup>

問題解決への態度や行動を測定する35項目6件法の自記式尺度である。低得点であるほど、「効

果的に問題解決できる」と考えており、高得点であるほど、「効果的に問題解決できない」と考えていることを示す。下位尺度は以下の3つである。  
**問題解決の自身 (PSC)**：さまざまな問題に対して効果的に対処する能力に関する自信・信念を測定する。

**接近-回避スタイル (AAS)**：問題解決行動に対する接近あるいは回避傾向であり、問題を明確にして解決策をまとめるスキルを必要とする問題解決の要素である。

**コントロールの信念 (PC)**：問題解決に伴う感情や行動をコントロールできるという信念である。

### 3. 統計解析ソフト

統計解析には、AMOS20.0.0 を使用した。

## C. 研究結果

### 1. 日本人の物質関連障害罹患患者における SURPS-J の得点と海外の先行研究、診断名別得点との比較

日本人の物質関連障害罹患患者の SURPS-J の得点は、不安感受性が  $12.26 \pm 4.05$ 、絶望感が  $\pm 4.03$ 、 $19.44 \pm 4.03$ 、刺激志向性が  $15.44 \pm 4.65$ 、衝動性が  $12.93 \pm 3.90$  であった。これらの得点について男女間の比較を行ったが、性差はみられなかった。先行研究<sup>7,8)</sup>に記載のあった物質使用者を含む受刑者の得点と比較すると、統計学的な検証は

できないものの、物質関連障害を罹患している男性の絶望感がカナダの受刑者に比べて高い傾向が窺われた。一方、物質関連障害を罹患している女性の不安感受性と衝動性が、カナダの女性受刑者と比べて低い傾向があることが示唆された (表 1)。続いて、診断名ごとの得点について検証したが、有意差はみられなかった。続いて、診断名ごとの得点について検証したが、有意差はみられなかった。

### 2. SURPS-J の同調傾向と問題解決スキル

SURPS-J と同調傾向、問題解決スキルとの関連を検証したところ、不安感受性の得点と問題解決への自信の得点が有意な正の相関を示し、絶望感の得点とコントロールの自信および PSI の合計得点が、有意な正の相関を示した。また、SURPS-J の得点と PSI の合計得点も有意な正の相関が示された (表 2)。つまり、不安感受性が高いと問題解

表 1. 物質関連障害罹患患者の SURPS-J の得点の比較

	男		女	
	日本	カナダ (受刑者)	日本	カナダ (受刑者)
不安感受性	11.67	14.87	14.33	18.00
絶望感	19.19	12.28	20.33	19.88
刺激志向性	15.29	16.81	16.00	17.16
衝動性	12.76	13.07	13.50	19.44

表 2. SURPS-J の得点と同調傾向、問題解決スキルの関連

	同調傾向	問題解決 への自信	接近-回避 スタイル	コントロール の自信	問題解決スキル (PSI) 合計得点
不安感受性	.122	.400*	.242	.294	.339
絶望感	-.111	.305	.347	.397*	.386*
刺激志向性	.305	.093	.138	-.062	.091
衝動性	.262	.169	.308	.142	.256
SURPS-J	.209	.377	.386*	.295	.408*

\* $p < .05$

決への自信が低下し、絶望感が高いとコントロールへの自信が低下することが窺われた。また、絶望感および SURPS-J の得点が高いと、効果的に問題解決することができないと考えている傾向が示唆された。一方、刺激志向性や衝動性が高くとも、PSI で測定される問題解決への自信や自分の問題解決能力への捉え方に変化がないと推測された。

続いて、SURPS-J 低群・高群間の同調傾向、問題解決スキルの差について検証した。その結果、問題解決への自信において、SURPS-J の高群が低群に比べて有意に高かった (図 2)。また、4 つのパーソナリティを低群・高群に分けて検証したところ、不安感受性の高群が、問題解決の自信において有意に高かった (図 3)。つまり、SURPS-J の得点や不安感受性が高いと、問題解決への自信が低い傾向があることが窺われた。一方、絶望感、刺激志向性、衝動性では、低群と高群の間に差はみられなかった。

## E. 結論

本研究を通じて、わが国で初めて薬物依存症者を対象に SURPS-J を用いた調査が行われた。その結果、今回の対象者 (N=27) においては、各パーソナリティ得点に性差はみられなかった。また、

診断名ごとの各パーソナリティ得点についても統計的な有意差は見られなかった。その一方で、薬物依存症者を含む受刑者を対象とした研究から得られた各パーソナリティ得点を比較すると、物質関連障害を罹患している男性の絶望感は、カナダの受刑者に比べて高い傾向が示唆された。一方、物質関連障害を罹患している女性の不安感受性と衝動性は、カナダの女性受刑者と比べて低い傾向がある可能性が推測された。

SURPS-J と同調傾向については、相関は見られなかった。他方、SURPS-J と問題解決スキルの相関からは、SURPS-J と不安感受性が高いと問題解決への自信が低下すること、絶望感が高いと問題解決に伴う感情や行動をコントロールできるという自信が低下する傾向が窺えた。さらに、SURPS-J の得点を低群と高群に分けた場合、SURPS-J と不安感受性の高群が、低群人比べて、問題解決の自信が優位に低いことが示唆された。

したがって、物質使用者への介入にあたっては、特に不安感受性や絶望感が高い群に注目する必要があると示唆された。絶望感の高さについては、問題解決スキルと物質使用の関連を調整することを報告されており<sup>9)</sup>、一層の注目が必要であると考えられた。

本研究では、以上の結果が得られたが、研究参

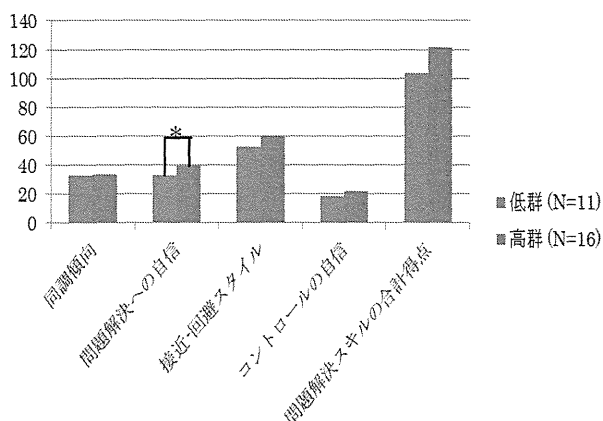


図 2. SURPS-J と同調傾向, 問題解決スキル

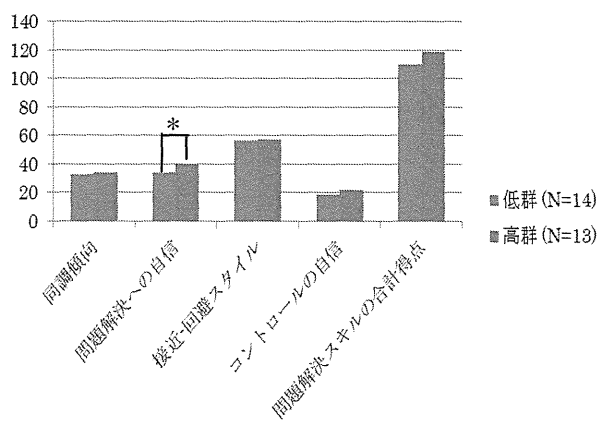


図 3. 不安感受性と同調傾向, 問題解決スキル

加者が1施設から抽出されていることや、研究参加者の数も限られていることから、結果の一般化は慎重に行う必要がある。

#### [参考文献]

- 1) 法務総合研究所: 犯罪白書〈平成 23 年版〉少年・若年犯罪者の実態と再犯防止. 2011.
- 2) 和田清・嶋根卓也・船田正彦: わが国における薬物乱用・依存の最近の特徴. 日本社会精神医学会雑誌. 20: 407-414, 2011.
- 3) 松本俊彦・松下幸生・奥平謙一 et al.: 物質使用障害患者における乱用物質による自殺リスクの比較—アルコール、アンフェタミン類、鎮静剤・催眠剤・抗不安薬使用障害患者の検討から—. 日本アルコール・薬物医学会誌. 45: 530-542, 2010.
- 4) Comeau, N., Stewart, S. H. and Loba, P.: The relations of trait anxiety, anxiety sensitivity and sensation seeking to adolescents' motivations for alcohol, cigarette and marijuana use. *Addict Behav*, 26: 803-825, 2001.
- 5) Conrod P. J. and Woicik, P.: Validation of a four-factor model of personality risk for substance abuse and examination of a brief instrument for assessing personality risk. *Addict Biol*, 7: 329-346, 2002.
- 6) Conrod, P. J, O'Leary-Barrett, M, Newton , N, et al.: effectiveness of a Selective, Personality-Targeted Prevention Program for Adolescent Alcohol Use and Misuse: A Cluster Randomized Controlled Trial. *JAMA Psychiatry*, 2013.
- 7) Hopley, A. A. and Brunelle, C.: Personality mediators of psychopathy and substance dependence in male offenders. *Addict Behav*, in press
- 8) Brunelle, C., Douglas, R. L., Pihl, R. O. and Stewart, S. H.: Personality and substance use disorders in female offenders: A matched controlled study. *Pers Individ Dif*, 46: 472-476, 2009.
- 9) Jaffee, W. B. and D'Zullira, T. J.: Personality, Problem Solving, and Adolescent Substance Use, *Behav ther* 40: 93-101, 2009.
- 10) 小池澄男・池田聡子・重久剛: 理性・感情・協調性診断尺度: 尺度構成とプログラム開発に関する研究. 東京家政学院大学紀要, 35: 221-276, 1995.
- 11) Heppner, P. P., and Petersen, C.H.: The development and implications of a personal problem solving inventory. *J Couns Psycho*, 29: 66-75, 1982.

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Okamoto, H., Chino, A., Hirasaki, Y., Ueda, K., Iyo, M., Namiki, T.: Orengekoku-to augmentation in cases showing partial response to yokukan-san treatment: a case report and literature review of the evidence for use of these Kampo herbal formulae. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 9, 151-5 (2013)
2. Fujita, Y., Kunitachi, S., Iyo, M., Hashimoto, K.: The antibiotic minocycline prevents methamphetamine-induced rewarding effects in mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 101, 303-306 (2012)
3. Chen, H., Wu, J., Zhang, J., Fujita, Y., Ishima, T., Iyo, M., Hashimoto, K.: Protective effects of the antioxidant sulforaphane on behavioral changes and neurotoxicity in mice after the administration of methamphetamine. *Psychopharmacology (Berl)*. 222, 37-45 (2012)
4. Niitsu, T, Iyo, M, Hashimoto, K. Sigma-1 receptor

agonists as therapeutic drugs for cognitive impairment in neuropsychiatric diseases. *Curr Pharm Des.* 18, 875-83 (2012)

5. 大宮宗一郎・小堀修・東本愛香・五十嵐禎人・伊豫雅臣: 未成年の物質使用のリスクとなりうるパーソナリティ. *日本アルコール薬物医学会雑誌.* 46, 287-297 (2012)

## 2. 学会発表

1. 第 1263 回 千葉医学会例会 (千葉, 2013. 1. 26)
2. 第 32 回日本社会精神医学会 (熊本, 2013. 3. 7)

## 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

Appendix

A : SURPS-J

以下の文章には、私たちの考え方や感じ方が書かれています。それぞれの文章について、あなた自身にどれくらい当てはまるでしょうか。全く当てはまらない(1)から とてもよく当てはまる(4)のうち、ひとつを選んで○をつけてください。

	全く当ては まらない	あまり当て はまらない	やや当て はまる	とてもよく当 てはまる
1 私は満足している。	1	2	3	4
2 私はしばしば、物事を深く考えずに、話し始めてしまう。	1	2	3	4
3 私は、スカイダイビングがしてみたい。	1	2	3	4
4 私は幸せである。	1	2	3	4
5 私は、後で関わったことを後悔するような状況に、しばしば巻き込まれる。	1	2	3	4
6 たとえ型破りなことであっても、新しくドキドキするような体験を、私は楽しむ。	1	2	3	4
7 私は、自分の将来は前途有望であると信じている。	1	2	3	4
8 めまいやふらつきを感じることは恐ろしい。	1	2	3	4
9 私は少し怖いことをするのが好きだ。	1	2	3	4
10 心臓の鼓動が変わったように感じると、私は怖くなる。	1	2	3	4
11 私はたいてい、立ち止まって考えることなく行動する。	1	2	3	4
12 私は、バイクの運転のしかたを習いたい。	1	2	3	4
13 私は、これまで自分が成し遂げてきたことに誇りを感じている。	1	2	3	4
14 私は、自分が緊張しすぎてしまうと、怖くなる。	1	2	3	4
15 概して、私は衝動的な人間だ。	1	2	3	4
16 たとえそれが違法であったとしても、私は体験そのものに興味がある。	1	2	3	4
17 私は自分が落伍者だと感じる。	1	2	3	4
18 異常な身体感覚を体験すると、私は怖くなる。	1	2	3	4
19 私は、誰も住んでいない野生の土地のなかで、長距離のハイキングを楽しめるだろう。	1	2	3	4
20 私は心地よく感じる。	1	2	3	4
21 課題に集中できないと、私は怖くなる。	1	2	3	4
22 欲しいものを手に入れるために、私は他人を思い通りに操らなければならないと感じる。	1	2	3	4
23 私は自分の未来について夢中になっている。	1	2	3	4

## B：同調傾向尺度

以下の1～12までの文章をよく読んで、それぞれの文章が、どの程度普段の日常生活での自分に当てはまるかを選んで○をつけて教えてください。(正しい答え、誤った答えというものはありません。あまり時間をかけずに、全般的に見て、そう思うものを教えてください。)

	ほとんどない	たまにある	しばしばある	ほとんどいつもある
1 <small>あいて なかよ</small> 相手と仲良くするために、 <small>じぶん</small> 自分がやりたいことをしないで、 <small>いや ひ う</small> 嫌なことを引き受けたりする。	1	2	3	4
2 <small>じぶん じんせい もくてき</small> 自分の人生の目的は、 <small>した</small> 親しい友達や家族のために生きることであり、 <small>じぶんじし</small> 自分自身のために何かすることではない。	1	2	3	4
3 <small>わたし</small> 私はいつでも直ぐに、 <small>じぶん</small> 自分にとって大切な人のためになり得る人間である。	1	2	3	4
4 <small>した</small> 親しい人と仲よく暮らしていくことを、 <small>せつ のぞ</small> 切に望んでいる。	1	2	3	4
5 <small>じぶん</small> 自分のやり方を変えて、 <small>かた か</small> 自分にとってかけがえのない人のためになるようなことをする。	1	2	3	4
6 <small>あい</small> 愛する人達とうまくやっていくためならば、 <small>よろこ</small> 喜んで自分を犠牲にする。	1	2	3	4
7 <small>だいじ</small> 大事な人達と仲良くなるために、 <small>なん</small> 何でもやっていくように心掛ける。	1	2	3	4
8 <small>した</small> 親しい友達と会えないときには、 <small>でんわ はなし</small> 電話で話をしたいと思う。	1	2	3	4
9 <small>じぶん</small> 自分が愛する人達を幸せにすることは、 <small>たいせつ</small> とても大切なことである。	1	2	3	4
10 <small>じぶん</small> 自分がしたいことと、 <small>じぶん だいじ</small> 自分の大事な人のためになることとが一致しない時には、 <small>じぶん ぎせい</small> 自分を犠牲にしてその人のためになることをする。	1	2	3	4
11 <small>たにん</small> 他人とうまくやっていくために、 <small>じぶんじしん</small> いつも自分自身の責任を感じている。	1	2	3	4
12 <small>した</small> 親しい人達とよい関係を維持していくことは、 <small>かんけい い じ</small> とても大切なことである。	1	2	3	4

## C：問題解決尺度



35個の文が並べられています。それぞれの文を読み、その文に述べられていることに自分がどの程度あてはまるかを、次の選択肢から選んでください。

	あ よ く あ て は ま る	あ て は ま る	あ 少 し は ま る	あ あ ま り は ま ら な い	あ て は ま ら な い	あ 全 く は ま ら な い
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						



	あ て は ま る	よ く は ま る	あ て は ま る	少 し あ て は ま る	あ ま り あ て は ま ら な い	あ て は ま ら な い	全 く あ て は ま ら な い						
16	<p>もんだい ちよくめん つぎ き まえ もんだい そうだん 問題に直面したときは、次のステップを決める前に問題について相談する。</p>							1	2	3	4	5	6
17	<p>ばあい さいしょ こころ う おも こうどう たいていの場合、最初に心に浮かんだよい思いつきで行動する。</p>							1	2	3	4	5	6
18	<p>けつだん せんたくけつか けんとう ひかく 決断をするときには、それぞれの選択結果を検討し、比較する。</p>							1	2	3	4	5	6
19	<p>もんだい かいけつ けいかく た しん 問題を解決するための計画を立てるとき、うまくいくとほとんど信じている。</p>							1	2	3	4	5	6
20	<p>こ こ かつどう おこな ばあい けつか よそく 個々の活動について、それを行った場合のあらゆる結果を予測するようにしている。</p>							1	2	3	4	5	6
21	<p>もんだい かいけつさく かんが ていあん 問題の解決策を考えだそうとすると、あまりたくさん提案しない。</p>							1	2	3	4	5	6
22	<p>もんだい かいけつ もち て か こ もんだい に 問題を解決しようとするときによく用いる手として、過去の問題でよく似たものを思い出す。</p>							1	2	3	4	5	6
23	<p>じゅうぶん かん ちから あた じぶん ちよくめん もんだい かいけつ 十分時間と力を与えられれば、自分の直面する問題のほとんどを解決できると信じている。</p>							1	2	3	4	5	6
24	<p>あたら ばめん お もんだい しょ まったく新しい場面につづかったとき、起こってくるかもしれない問題を処理できる自信がある。</p>							1	2	3	4	5	6
25	<p>もんだい と く てきぐ かん 問題に取り組んではいても、手探りをしたりさまよっていたりするような感じで、真の問題点に至っていないような気がすることがある。</p>							1	2	3	4	5	6
26	<p>そくだん あと こうかい 即断して後で後悔する。</p>							1	2	3	4	5	6
27	<p>あたら もんだい なんもん かいけつ ちから じぶん しん 新しい問題や難問を解決する力が自分にあると信じている。</p>							1	2	3	4	5	6
28	<p>せんたくし ひかく けつだん たいけいてき ほうほう 選択肢を比較し決断するための体系的な方法をもっている。 ※複数の選択肢を見渡すこと</p>							1	2	3	4	5	6
29	<p>もんだい しょうり ほうほう かんが こと かんが いっしょ ある問題を処理する方法を考えようとしているとき、異なった考えを一緒に組み合わせようとしない。</p>							1	2	3	4	5	6
30	<p>もんだい ちよくめん じぶん かんきょう なか もんだい かいけつ やく 問題に直面したとき、自分の環境の中でどんなものが問題の解決の役に立つか、調べないことが多い。</p>							1	2	3	4	5	6
31	<p>もんだい ちよくめん じょうきょう みわた かんけい じょうほう 問題に直面したときには、まず状況を見渡し、関係のある情報をすべて考慮に入れる。</p>							1	2	3	4	5	6
32	<p>かんじょうてき ほうわじょうたい じぶん もんだい しょうり ほう ときどき感情的に飽和状態になってしまい、自分の問題を処理する方法をいろいろ考えてみるができなくなる。</p>							1	2	3	4	5	6
33	<p>けつだんご よそう けつか じっさい けつか いっち おお 決断後に、予想していた結果と実際の結果とが一致することが多い。</p>							1	2	3	4	5	6
34	<p>もんだい ちよくめん じぶん じょうきょう の き ふあん 問題に直面したとき、自分はその状況を乗り切れるかどうか不安である。</p>							1	2	3	4	5	6
35	<p>もんだい きづ なに もんだい ただ し 問題に気付いたら、まず何が問題なのかを正しく知ろうとする。</p>							1	2	3	4	5	6

## 依存性薬物による精神障害発症の分子機構解明と治療・予防法の開発 -メタンフェタミンによる感受性亢進と dual specificity protein phosphatase 1 (Dusp1) 遺伝子-

分担研究者：西川 徹<sup>1</sup>

研究協力者：車地暁生<sup>1</sup>、板坂典郎<sup>1</sup>、石渡小百合<sup>1</sup>、海野真一<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>東京医科歯科大学大学院精神行動医科学分野)

### [研究要旨]

依存性薬物メトアンフェタミン(MAP)による精神障害発症の分子基盤を明らかにする目的で、C57BLの成熟雄性マウスにMAPを反復投与して、移所運動量を指標とした感受性亢進を惹起させ、少量のMAPを断薬後に急性投与し、運動量の感受性亢進を確認すると同時に、MAPの感受性亢進においても重要な役割を果たす可能性が指摘されている、海馬における遺伝子発現量の変化を調べた。この実験では、C57BLの成熟雄性マウスを用いて、1.0 mg/kg/dayのMAPを10回反復皮下投与し、23ないし24日間断薬して、0.24 mg/kgのMAPを皮下投与した。マウスは、薬物投与後60分間、Supermex Instrument (Muromachi-kikai Co. Ltd)を用いて移所運動量を測定し、終了後直ちに海馬を取り出した。mRNAは、既報方法に準じて、定量的RT-PCR法で測定した。対照群には、生理食塩水(SAL)を投与し、遺伝子発現量の標準化には、glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenaseを用いた。

MAPの反復投与群においては、少量のMAPの急性投与時に、dual-specificity protein phosphatase 1 (Dusp1) 遺伝子のmRNA量が、SAL急性投与群や、SAL反復投与群に少量MAPを急性投与した群に比較し、有意に増加した。一方、SAL反復投与群では、少量のMAP急性投与後に、SAL急性投与に対する有意な変化はなく、その発現量は、いずれの値も、MAP反復投与群にSALを急性投与したものと同等であった。すなわち、MAPの反復投与後に、少量のMAPによる運動量増加亢進が見られるのと類似して、海馬におけるDusp1のMAPに対する応答が増強することがわかった。以上の結果から、海馬におけるDusp1を含む分子機構がMAPに対する感受性亢進に関与する可能性が示唆された。

### A. 研究目的

本研究課題では、依存が問題となっている覚醒剤(アンフェタミン、メトアンフェタミン(MAP)など)や、フェンサイクリジン(PCP)、ケタミンなどのNMDA型グルタミン酸受容体遮断薬による易再発性の統合失調症様精神病状態の分子機構を解明し、新しい治療法開発の標的となる神経機構や、臨床診断、経過、予後などの分子マーカーを見いだすことを目指している。

本研究では、マウスにメトアンフェタミン(MAP)を反復投与して、運動量を指標とした感受性亢進状態を作成し、少量のMAPを急性投与して、この感受性亢進が表現された際に、脳内、特に海馬において、特異的にその発現量に変化する遺伝子を検出し、この感受性亢進現象に関与する分子生物学的機構との関連について検討した。

このMAPに対する感受性亢進に関与する脳内の分子生物学的な機構については、MAPがドパミ

ンのアゴニストであることから、腹側被蓋野から、側坐核、前頭前野および腹側の線条体に投射するドパミンニューロンを本幹として、海馬、扁桃体および視床などから構成される神経回路が関与すると考えられている<sup>1)</sup>。本研究で注目した海馬は、ドパミン受容体が存在すること、記憶や学習において、重要な機能を果たしていることがわかっており、統合失調症などの精神障害の病態に関与している可能性がある。さらに、MAPの反復投与によって、海馬から前頭前野に投射する興奮性アミノ酸ニューロンのLTPが減弱すること<sup>2)</sup>、海馬と側坐核との神経連絡が、MAPの感受性亢進の獲得に関与していること<sup>3)</sup>も報告されている。

本研究で、MAPに対する感受性亢進との関連について調べた遺伝子は、新環境ストレスへの暴露および順応に関連して、海馬において、その遺伝子発現量が増加することが分かっているものである<sup>4)</sup>。つまり、海馬で、身体的侵襲が極めて少なく、かつ日常的に起こりうる環境変化によって、転写活性が変化する遺伝子群が、MAPに対する感受性亢進現象にも関与しているのではないかという仮説を検証した。

## 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

成熟雄性マウス(C57BL)を用いた。動物は24.0 ± 0.5°C、湿度55%、8時より20時を明期とする明暗条件下で、3~4匹ずつ飼育した。

薬物は、メトアンフェタミン塩酸塩(大日本製薬)を、生理食塩水に溶かして、皮下投与し、対照群には、生理食塩水を投与した。薬物の投与量は、常にfree baseで計算した。

MAPの反復投与は、1日1回、1.0 mg/kgのMAPを10回行い、23ないし24日間休薬し

て、0.24 mg/kgのMAPを皮下投与した。

### 2. 行動測定

マウスの行動測定は、Supermex Instrument (Muromachi-kikai Co. Ltd)を用いて測定した。この装置は、温度変化を感知することによって、実験動物の多彩な運動および体動を包括的に測定することができる<sup>5)</sup>。

また、薬物投与後の行動測定は、マウスを、飼育ケージから、1個体ずつ新しいケージに入れて、120~150分経過後に、薬物を投与し、その直後から行った。

### 3. 遺伝子発現の定量的解析

遺伝子発現の定量的解析は、少量のMAP投与60分後に、断頭と殺して、脳を取り出し、氷冷下で、海馬、側坐核を含む中脳辺縁領域、前頭前夜、線条体を取り分けた。このマウス脳組織からtotal RNAを調整し、これから合成したcDNAを、10倍量のTE bufferで希釈し、既報<sup>4)</sup>に準じて定量的RT-PCR法で測定した。標的遺伝子の発現量補正のための内部標準としては、glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenaseを用いた。

### 4. 統計解析

本研究では、4つの実験群(MAP反復投与および少量MAP急性投与群、MAP反復投与および生理食塩水急性投与群、生理食塩水反復投与および少量MAP急性投与群、生理食塩水反復投与および生理食塩水急性投与群)があり、データの統計的解析においては、一元あるいは二元分散分析(one-way or two-way ANOVA)による、多重比較を用いた。

## C. 研究結果

### 1. MAP反復投与中の行動測定値の変化

マウスに、1日1回、1.0 mg/kgのMAPを10回、反復投与した。第1回、3回、7回および10回目のMAP投与後、60分間の行動を測定したところ、3回目の投与後の行動測定値は、初

回投与後に比べて、約 1.8 倍に増加しており、7 回目および 10 回目投与後もほぼ同様の数値を示した。

## 2. MAP 反復投与し、休薬後に、少量 MAP 投与後の行動測定値の変化

マウスに 10 回、MAP (1.0 mg/kg, s.c.) を反復投与し、23 ないし 24 日の休薬期間において、0.24 mg/kg の MAP を皮下投与し、その後 60 分間の行動を測定した。図 1 に示すように、MAP 反復投与群に少量 MAP を投与した群は、その他のいずれの 3 群と比較しても、統計学的に有意に行動量が増加していた。従って、MAP 反復投与によって、少量の MAP に対する感受性亢進が、行動測定の結果によって確認された。

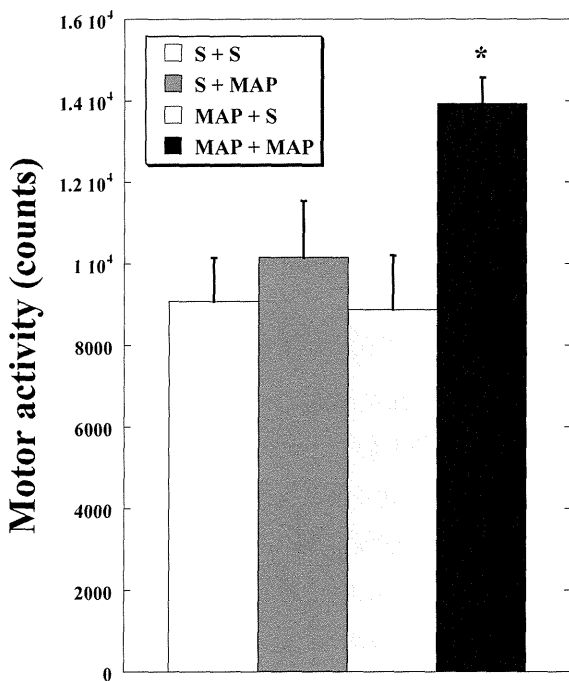


図 1 少量のMAP 投与後の行動量の測定

## 3. 少量MAP 投与後の海馬における遺伝子発現量の変化

海馬における遺伝子発現量の変化は、図 2 に示すように、Dusp1 は、MAPの反復投与による効果

( $p < 0.05$ )、少量のMAP急性投与の効果( $p < 0.05$ ) および交互作用( $p < 0.01$ )において、いずれも有意な変化であった。Cyr61は、少量MAP急性投与( $p < 0.01$ )および交互作用( $p < 0.05$ )については有意であり、その他、少量MAP投与の急性効果においてのみ、Fos ( $p < 0.01$ )とBtg2 ( $p < 0.01$ ) は有意であった。

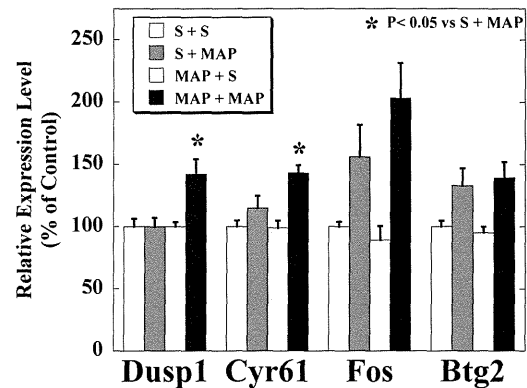


図 2 少量MAP投与後の海馬における遺伝子発現量

## 4. 少量MAP 投与後のその他の脳部位における Dusp1 遺伝子発現量の変化

中脳辺縁領域、前頭前野および線条体における Dusp1 の遺伝子発現量の結果は、図 3 に示す通り

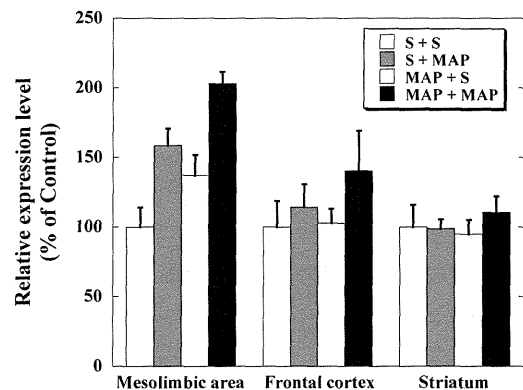


図 3 少量MAP投与後のその他の脳部位でのDusp1の遺伝子発現量

である。中脳辺縁領域では、MAP 反復投与( $p < 0.05$ )および少量 MAP 投与の急性効果( $p < 0.01$ ) は、いずれも有意であったが、この両者の交互作用は有意ではなかった。また、前頭前野と線条体