

では、有意な変化は認められなかった。

#### D. 考察

本研究では、新環境ストレスに応答して、海馬においてその遺伝子発現量が増加する遺伝子群のなかで、Dusp1 が、MAP に対する感受性亢進現象との関連を最も強く示唆した。すなわち、運動量を指標とする MAP に対する感受性亢進とほぼ相同に、海馬における遺伝子発現が増加する応答性を示した。また、中脳辺縁領域では、MAP 反復投与による Dusp1 の遺伝子発現量の増加があり、MAP に対する感受性亢進の誘発やその維持に関与している可能性がある。

Dusp1 に対するアンフェタミン類薬物投与による影響については、Takaki et al. がラットにメトアンフェタミン(4.0 mg/kg, i.p.)を投与すると、大脳皮質、線条体および視床において、Dusp1 の遺伝子発現量が増加すること<sup>6)</sup>、この増加は、ドパミン受容体 1 の拮抗薬によって、抑制されることを報告している。また、ラットにアンフェタミン(5.0 mg/kg/day, i.p.)を 5 日間反復投与すると、腹側被蓋野の Dusp1 のタンパク量が增加するが報告されている<sup>7)</sup>。これらの研究結果も、アンフェタミン類の感受性亢進の分子生物学的機構を構成する神経回路において、Dusp1 がある役割を果たしている可能性が示唆された。

この Dusp1 は、図 4 に示すように、mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway の MAPK のふたつのアミノ酸(スレオニンとチロジン)を脱リン酸化する機能があり、この MAPK pathway の機能調節に関与している<sup>8)</sup>。この MAPK pathway は、そもそも、成長因子、サイトカイン、ホルモンなどによって活性化されるいわばシグナル伝達系であり、細胞の増殖、分化ならびにアポトーシスに関与していることが知られており、ガン<sup>9)</sup>や神経変性疾患<sup>10)</sup>の病態にも関与していると考えられている。

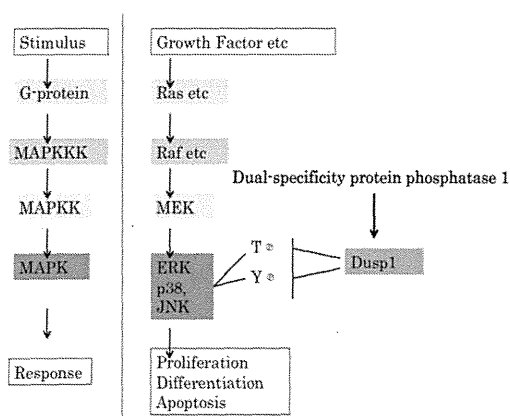
また、この MAPK pathway は、アンフェタミン類薬物に対する感受性亢進に関与する可能性がこれまでの研究からも指摘されている<sup>11, 12)</sup>が、本研究では、MAPK pathway を構成するその他の構成因子の変化については十分には調べておらず、今後の研究において、この点を明らかにしていく必要がある。

このほか、依存性薬物による精神症状に対する治療については、選択的セロトニン再吸収阻害薬を用いた研究を計画している。本研究室の Kaneko et al.<sup>5)</sup>は、MAP 反復投与による感受性亢進は、SSRI であるフルオキセチンやパロキセチンを、MAP の反復投与後に、5 日間反復投与することによって、減弱することを、運動量を指標とした実験で確認している。従って、この実験系において、海馬における Dusp1 の遺伝子発現量の変化を中心に、SSRI 反復投与による影響を調べていくことによって、特に治療的側面を含んだ新しい知見をもたらすことが期待される。

#### E. 結論

マウスに MAP を反復投与して、感受性亢進を誘発し、少量の MAP 投与による運動量を指標とした感受性亢進を確認したが、この際、海馬において、MAPK pathway の機能を調節する遺伝子の発現量においても同様な感受性亢進が見られた。この MAPK pathway は、これまでの報告においても、

図 4 Mitogen-activated protein kinase pathway



依存性薬物の精神症状の発現に關与する可能性が示唆されており、今後の研究においては、治療的側面も加味して、より包括的な研究を進める必要があると考えられる。

#### [参考文献]

1. Nestler, E.J., Hyman, S.T. and Malenka, R.C.: Reinforcement and addictive disorders. In *Molecular Neuropharmacology: a foundation for clinical neuroscience* (eds by Nestler et al.), McGraw-Hill Companies, Inc., New York, p. 355-382, 2001.
2. Ishikawa, A., Kadota, T., Kadota, K., Matumura, H. and Nakamura, S.: Essential role of D1 but not D2 receptors in methamphetamine-induced impairment of long-term potentiation in hippocampal-prefrontal cortex pathway. *Eur J Neurosci.*, 22, 1713-1719, 2005.
3. Yoshikawa, T., Shibuya, H., Kaneno, S. and Toru, M.: Blockade of behavioral sensitization to methamphetamine by lesion of hippocampo-accumbal pathway. *Life Sci.*, 48: 1325-1332, 1991.
4. Kurumaji, A., Umino, M. and Nishikawa, T.: Effects of novelty stress on hippocampal gene expression, corticosterone and motor activity, *Neurosci Res.*, 71: 161-167, 2011.
5. Kaneko, Y., Kashiwa, A., Ito, T., Ishii, S., Umino, A. and Nishikawa, T.: Selective serotonin reuptake inhibitors, fluoxetine and paroxetine, attenuate the expression of the established behavioral sensitization induced by methamphetamine. *Neuropsychopharmacology*, 32: 658-664, 2007.
6. Takaki, M., Ujike, H., Kodama, M., Takehisa, Y., Nakata, K. and Kuroda, S.: Two kinds of mitogen-activated protein kinase phosphatases, MKP-1 and MKP-3, are differentially activated by acute and chronic methamphetamine treatment in the rat brain. *J. Neurochem*, 79: 679-688, 2001.
7. Rajadhyaksha, A., Husson, I., Satpute, S.S., Kuppenbender, K.D., Ren, J.Q., Guerriero, R.M., Standaert, D.G. and Kosofsky, B.E.: L-type  $Ca^{2+}$  channels mediate adaptation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 phosphorylation in the ventral tegmental area after chronic amphetamine treatment. *J Neurosci*. 24: 7464-7476, 2004.
8. Jeanneteau, F. and Deinhardt, K.: Fine-tuning MAPK signaling in the brain. *Communicative & Integrative Biology*, 4: 2813-283, 2011.
9. Dhillon A.S., Hagan, S., Rath, O. and Kolch, W. MAP kinase signaling pathways in cancer. *Oncogene*, 26: 3279-3290, 2007.
10. Kim, E.K. and Choi, E-J.: Pathological roles of MAPK signaling pathways in human disease. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1802: 396-405, 2010.
11. Ujike, H., Takaki, M., Kodama, M. and Kuroda, S.: Gene expression related to synaptogenesis, neuritogenesis, and MAP kinase in behavioral sensitization to psychostimulants. *Ann NY acad*, 965: 55-67-2002.
12. Licata, S. and Pierce C.R.: The roles of calcium /calmodulin-dependent and Ras /mitogen-activated protein kinases in the development of psychostimulant-induced behavioral sensitization. *J Neurochem*, 85: 14-22, 2003.

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

[原著]

1. Uezato, A., Yamamoto, N., Kurumaji, A., Toriihara, A., Umezaki, Y., Toyofuku, A. and Nishikawa, T.: Improvement of asymmetrical temporal blood flow in refractory oral somatic delusion after successful electroconvulsive therapy. *J ECT.*, 28, 50-51(2012)
2. Uezato, A., Kimura-Sato, J., Yamamoto, N., Iijima, Y., Kunugi, H. and Nishikawa, T.: Further evidence for a male-selective genetic association of synapse-associated protein 97 (SAP97) gene

- with schizophrenia. Behavioral and Brain Functions., 8, 2(2012)
3. Sasaki, T., Ito, H., Kimura, H., Arakawa, R., Takano, H., Seki, C., Kodaka, F., Fujie, S., Takahata, K., Nogami, T., Suzuki, M., Fujiwara, H., Takahashi, H., Nakao, R., Fukumura, T., Varrone, A., Halldin, C., Nishikawa, T. and Suhara, T.: Quantification of Dopamine Transporter in Human Brain Using Positron Emission Tomography with 18F-FE-PE2I. J Nuc Med., 53, 1065-1073 (2012)
  4. Hayashi, H., Naoi, S., Nakagawa, T., Nishikawa, T., Imajoh-Ohmi, S., Kondo, A., Kubo, K., Yabuki, T., Hattori, A., Hirouchi, M. and Sugiyama, Y.: Sorting nexin 27 interacts with multidrug resistance-associated protein 4 (MRP4) and mediates the internalization of MRP4. J Biol Chem., 287,15054-15065(2012)
  5. Ozaki, A., Nishida, M., Koyama, K., Ishikawa, K. and Nishikawa T.: Donepezil-induced sleep spindle in a patient with dementia with Lewy bodies. Psychogeriatrics., 2, 255-228(2012)
  6. Kurumaji, A. and Nishikawa, T.: An anxiogenic drug, FG 7142, induced an increase in mRNA of Btg2 and Adamts1 in the hippocampus of adult mice. Behavioral and Brain Functions., 8, 43(2012)
  7. 武田充弘, 川俣光太郎, 石橋哲, 西川徹, 車地暁生.: パーキンソン病の幻覚・妄想状態に aripiprazole が著効した一症例. 精神科, 20, 343-349(2012)
  8. Umezaki, Y., Katagiri, A., Watanabe, M., Takenoshita, M., Sakuma, T., Sako, E., Sato, Y., Toriihara, A., Uezato, A., Shibuya, H., Nishikawa, T., Motomura, H. and Toyofuku, A.: Brain perfusion asymmetries in patients with oral somatic delusions. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience., in press(2013)
  9. Ishiwata, S., Umino, A., Umino, M., Yorita, K., Fukui, K. and Nishikawa, T.: Modulation of extracellular d-serine content by calcium permeable AMPA receptors in rat medial prefrontal cortex as revealed by in vivo microdialysis. Int J Neuropsychopharmacol., in press (2013)
  10. Ishiwata, S., Ogata, S., Umino, A., Shiraku, H., Ohashi, Y., Kaji, Y. and Nishikawa, T.: Increasing effects of S-methyl-L-cysteine on the extracellular D-serine concentrations in the rat medial frontal cortex. Amino Acids., in press (2013)
- [著書]
1. 竹内 崇, 西川 徹.: 抑うつ (うつ病) 病期・病態・重症度からみた疾患別看護過程+病態関連図 第2版. 井上智子, 佐藤千史 編集, 東京, 医学書院, pp.1290-1293(2012)
- [総説]
1. 山本 直樹, 西川 徹.: 統合失調症の DA 仮説. Progress in Medicine, 32, pp. 71(2357)-76(2362) (2012)
  2. 上里彰仁, 西川徹.: 1. 統合失調症の分子病態, II. 統合失調症の基礎. 特集「統合失調症—病態解明と治療最前線—」, 日本臨床, 印刷中.
2. 学会発表
- [特別講演・シンポジウム]  
(国際学会)
1. Nishikawa, T.: D-Serine, glia-synapse interaction and schizophrenia. Symposium “Novel NMDA amino acids for the pathophysiology and

treatment of mental disorders” XXVIII CINP CONGRESS 2012 WORLD CONGRESS., Stockholm, 2012.6.6.

2. Nishikawa, T.: Molecular basis of schizophrenia, Lecture “Research on Neurological Diseases & Mental Illness”. ISP2012 (International Summer Program 2012) Tokyo Medical & Dental University., Tokyo, 2012.8.28.

(国内学会)

1. 西川 徹. 統合失調症の分子病態の解析と治療法開発への応用. 京都府立医科大学特別講義, 京都, 2012年1月20日.
2. 西川 徹. 統合失調症の分子メカニズムの解析と新しい治療法開発への応用. 第4回脳プロ公開シンポジウム, 東京, 2012年2月4日.
3. 西川 徹. 統合失調症の分子病態. 神経・精神疾患の基礎と臨床(うつ病・統合失調症を中心に). 最先端医療科学学術シンポジウムー基礎研究から臨床応用までー, 大阪, 2012年3月17日.
4. 西川 徹. 統合失調症の病態解明はどこまで進んだかー新しい治療法への展望ー. 第2回多摩精神医学研究会, 東京, 2012年6月27日.
5. 西川 徹. 統合失調症の新しい治療と予防をめざして. 脳科学研究戦略推進プログラム公開シンポジウム in KYOTO, 京都, 2012年9月8日.
6. 西川 徹. 統合失調症様症状惹起薬に対する発達依存的遺伝子応答と統合失調症の発症機構. 第34回日本生物学的精神医学会, 神戸, 2012年9月28日.
7. 西川 徹. D-セリンと統合失調症. 第34回日本生物学的精神医学会, 神戸, 2012年9月28日.

8. 西川 徹. NMDA レセプターと統合失調症. 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年10月20日.
9. 上里彰仁, 豊福明, 梅崎陽二郎, 鳥井原明, 山本直樹, 車地暁生, 西川 徹. 口腔異常感評価尺度 Oral PRS の開発と信頼性評価. 第32回日本精神科診断学会, 沖縄, 2012年11月23日.
10. 西川 徹. 脳科学から見た統合失調症研究の最先端. 第22回地域精神保健講座, 東京, 2012年11月30日.
11. 西川 徹. こころの病と脳のはたらき. 平成24年度メンタルヘルス講演会, 茨城, 2013年1月25日.
12. 西川 徹. 統合失調症のシナプスーグリア系病態の研究. 第4回公開シンポジウム 脳とこころの病気の克服をめざしてー脳科学からのアプローチー, 東京, 2013年1月31日.
13. 西川 徹. 統合失調症の分子メカニズムを探る. つくばブレインサイエンスセミナー200回記念講演会, 茨城, 2013年2月9日.

[一般発表]

(国際学会)

1. Ishiwata, S., Umino, A., Umino, M. and Nishikawa, T. Modulation of the extracellular D-serine contents by the  $\alpha$ -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate type glutamate receptor in the rat medial frontal cortex as revealed by *in vivo* microdialysis. XXVIII CINP CONGRESS 2012 WORLD CONGRESS, Stockholm, June 6, 2012.
2. Umino, A., Iwama, H. and Nishikawa, T. GABAergic regulation of extracellular D-serine concentrations in the rat medial frontal cortex of the rat as revealed by *in vivo* microdialysis.

XXVIII CINP CONGRESS 2012 WORLD CONGRESS, Stockholm, June 5, 2012.

3. Yamamoto, N., Uezato, A., Sato-Kimura, J., Haramo, E., Jitoku, D., Umino, M., Umino, A., Kurumaji, A., Iijima, Y., Kunugi, H. and Nishikawa, T. Association study of phencyclidine-responsive synapse-associated protein 97 (SAP97) gene in schizophrenia. XXVIII CINP CONGRESS 2012 WORLD CONGRESS, Stockholm, June 5, 2012.
4. Haramo, E., Yamamoto, N., Uezato, A., Hiraoka, S., Hiraaki, E., Umino, M., Umino, A., Kurumaji, A. and Nishikawa, T. Pharmacological characterization and exploration of novel transcripts of a developmentally regulated and phencyclidine-inducible gene, SAP97, in mammalian brains. XXVIII CINP CONGRESS 2012 WORLD CONGRESS, Stockholm, June 5, 2012.
5. Umino, M., Yamamoto, N., Umino, A., Kurumaji, A. and Nishikawa, T. Postnatal developmental changes in the gene expression patterns induced by systemic administration of methamphetamine in the rat neocortex. XXVIII CINP CONGRESS 2012 WORLD CONGRESS, Stockholm, June 6, 2012.
6. Tanaka, K.-I., Kitanaka, N., Kitanaka, J., Yokoyama, S., Miyake, T., Park, M., Hanatani, J., Ohi, H., Kishi, Y., Sato, T., Nishikawa, T., Takemura, M., Baba, A. and Nishiyama, N. Mechanism of thymidine incorporation into astrocytic acid insoluble fraction via SLC28 and SLC29 on oxidative stress DNA injury. The 11<sup>th</sup> Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry/55<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society for

Neurochemistry, Kobe, September 30-October-1, 2012.

7. Yamamoto, N., Takebayashi, H., Umino, M., Umino, A., Kurumaji, A. and Nishikawa, T. Isolation of ontogenic development-dependent phencyclidine-responsive non-coding transcript prt6 in the rat brain. The 11<sup>th</sup> Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry/55<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, Kobe, September 30-October-1, 2012.
8. Jitoku, D., Hattori, E., Iwayama, Y., Yamada, K., Toyota, T., Maekawa, M., Nishikawa, T. and Yoshikawa, T. Association Study of Nogo-Related Genes with Schizophrenia in a Japanese Case control Sample. 20<sup>th</sup> World Congress of Psychiatric Genetics 2012, Hamburg, Oct 14-18, 2012.

(国内学会)

1. 京野穂集, 竹内崇, 武田充弘, 池井大輔, 玉井眞一郎, 高木俊輔, 治徳大介, 甫母瑞江, 上里彰仁, 山本直樹, 車地暁生, 西川徹. 密室死対策の重要性 症例をふまえた提言. 第108回 日本精神神経学会学術総会, 札幌, 2012年5月24日.
2. 吉池卓也, 西多昌規, 谷頭, 細田益宏, 熱田英範, 柳下和慶, 西川徹. 間歇型一酸化炭素中毒の臨床経過と睡眠脳波の変化について検討した1症例. 第108回日本精神神経学会学術総会, 札幌, 2012年5月24-26日.
3. 竹内 崇, 京野穂集, 高木俊輔, 甫母瑞枝, 池井大輔, 玉井眞一郎, 川俣光太郎, 武田充弘, 治徳大介, 光定博生, 上里彰仁, 成島健

二, 山本直樹, 車地暁生, 西川 徹. コンサルテーション・リエゾン精神医療における mirtazapine の使用経験. 第108回日本精神神経学会総会, 札幌, 2012年5月25日.

4. 甫母瑞枝, 豊福明, 上里彰仁, 車地暁生, 山本直樹, 竹内崇, 武田充宏, 治徳大介, 京野穂集, 高木俊輔, 玉井眞一郎, 池井大介, 成島健二, 西川徹. 東京医科歯科大学精神科に3年半に歯学部より紹介された症例に関する検討. 第108回日本精神神経学会, 札幌, 2012年5月25日.
5. 石渡小百合, 小方茂弘, 海野麻未, 西川 徹. 中性アミノ酸トランスポーターAsc-1阻害薬 S-methyl-L-cysteine のラット内側前頭葉皮質における細胞外D-セリン濃度に与える影響. 第8回D-アミノ酸研究会学術講演会, 2012年9月7-8日.
6. 板坂典郎, 車地暁生, 上里彰仁, 甫母瑞枝, 池井大輔, 高木俊輔, 玉井眞一郎, 川俣光太郎, 京野穂集, 武田充弘, 成島健二, 治徳大輔, 竹内崇, 西川徹. 統合失調症における運動誘発錯視の知覚変容. 第35回日本神経科学大会, 名古屋, 2012年9月21日.
7. 竹内 崇, 武田 充弘, 治徳 大介, 上里 彰仁, 京野 穂集, 甫母 瑞枝, 高木 俊輔, 光定 博生, 玉井 眞一郎, 池井 大輔, 川俣 光太郎, 川元 茉莉乃, 三瀬 耕平, 福島 康浩, 山本 直樹, 車地 暁生, 西川 徹. 東京医科歯科大学医学部附属病院精神科外来における初診の気分障害患者の治療の実態. 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年10月18日.
8. 福島 康浩, 治徳 大介, 川俣 光太郎, 池井 大輔, 玉井 眞一郎, 寺澤 佑哉, 光定 博生, 上里 彰仁, 京野 穂集, 甫母 瑞枝, 武田 充弘, 竹内 崇, 山本

直樹, 車地 暁生, 西川 徹. Clozapine 投与後に脳波徐波化と認知機能障害を呈した1例. 東京精神医学会 第96回学術集会, 東京, 2012年11月17日.

9. 甫母瑞枝, 上里彰仁, 山本直樹, 車地暁生, 竹内崇, 武田充弘, 治徳大介, 京野穂集, 光定博生, 玉井眞一郎, 池井大輔, 寺澤佑哉, 川俣光太郎, 西川徹. 東京医科歯科大学医学部精神科に歯学部より紹介された口腔異常感症例についての検討. 第108回総合病院精神学会, 東京, 2012年11月30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

## 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>、菅谷渚<sup>1</sup>、田中美歩<sup>1</sup>、大谷保和<sup>1,2</sup>、合川勇三<sup>1,3</sup>、高濱三穂子<sup>1,3</sup>、湯本洋介<sup>1,3</sup>、梅野充<sup>1,3</sup>

(<sup>1</sup> 東京都医学総合研究所依存性薬物プロジェクト、<sup>2</sup> 筑波大学大学院人間総合科学研究科、<sup>3</sup> 都立松沢病院精神科)

### [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た。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た。今年度は、オピオイド感受性に関するゲノムワイド関連解析を行い、CREB1 遺伝子の近傍にある一塩基多型(SNP)が強く関連することを見出した。さらにこの SNP は、覚醒剤依存患者、アルコール依存患者、摂食障害患者のそれぞれにおいて依存重症度と関連していること、健常者における性格テストにおいて「報酬依存」と関連すること、死後脳サンプルにおいて CREB1 遺伝子発現量と関連することが明らかとなった。第二に、上記のゲノム科学研究での知見と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、再発防止に繋げる技術の開発を目指した。前年度までの2つの後方視的研究により、GIRK チャネル阻害能を有する処方薬（パロキセチン、イフェンプロジル、サートラリン、クロロプロマジンなど）を投与されている患者群では投与されていない患者群と比べて有意に再使用リスク評価尺度のスコアが改善していることを見出した。そこで今年度は、ビタミンCを対照薬としたイフェンプロジルのランダム割り付けクロスオーバー臨床試験を実施した。77名の外来通院しているアルコール依存患者を対象に実施し、この内44名は6ヶ月間にわたる試験を完遂した。得られたデータは、イフェンプロジルの依存治療効果の判定に供すると考えられる。

### A. 研究目的

薬物依存は極めて深刻な社会問題であり、治療後の薬物再使用率がきわめて高いことが知られている。そのため、薬物依存に対する有用な治療法の提案が急務となっている。

近年、薬物依存におけるG蛋白質活性化型内向き整流性カリウムチャネル（G protein-activated inwardly rectifying potassium channel: GIRK チャネ

ル）の役割が注目されている。GIRK チャネルは依存性物質のシグナル伝達において重要な役割を果たしている。様々なG<sub>v</sub>蛋白質共役型受容体に神経伝達物質が作用することによってG<sub>v</sub>蛋白質が活性化され、G蛋白質αサブユニットから遊離したG蛋白質βγサブユニットがGIRKチャネルを直接開口する<sup>1,3</sup>。また、エタノールはGIRKチャネルを直接開口することも見出されて

いる<sup>4),5)</sup>。GIRK2サブユニットに1つのアミノ酸変異を持つウィーバーミュータントマウスでは、モルヒネおよびエタノールによる鎮痛が減弱しており、モルヒネやエタノールの鎮痛効果発現においてGIRKチャンネルが重要な役割を果たしていると考えられる。<sup>3),4)</sup>

分担研究者らは、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: SSRI) のGIRKチャンネルへの作用をアフリカツメガエル卵母細胞実験系で電気生理学的に解析し、フルオキセチンとパロキセチンにはGIRK阻害能があるが、それらと同じSSRIに分類されるフルボキサミンには無いことを見出した<sup>6)-8)</sup>。次にマウスにおける薬物条件付け場所嗜好性試験 (薬物が引き起こす報酬効果と装置の環境刺激とを関連付ける方法) を行ったところ、フルオキセチンとパロキセチンにはメタンフェタミン嗜好性を減弱させる効果が認められた。一方、フルボキサミンにはメタンフェタミン嗜好性を減弱させる効果が見られないという結果から、セロトニントランスポーター以外の分子が薬物嗜好性減弱効果に参与することが示唆された<sup>9)10)</sup>。さらに、薬物嗜好性を減弱させる効果があることが示されているイフェンプロジルもGIRKチャンネルを阻害することを見出した<sup>11)</sup>。

前々年度、当研究チームではメタンフェタミン依存患者208名と健常者360名を対象として関連解析を行った。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。さらに妄想・幻覚の持続時間が1ヶ月以上であった群は遺伝子多型 (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に高かった。アフリカツメガエル卵母細胞蛋白質発現実験においては、GIRK1/GIRK3ヘテロメリックチャンネルも、GIRK1/GIRK3(1339T)ヘテロメリックチャンネル

も、濃度依存性にエタノールによって開口し、エタノール濃度1000mMおよび3000mMにおいて、GIRK1/GIRK3(1339T)ヘテロメリックチャンネルは、GIRK1/GIRK3ヘテロメリックチャンネルよりも有意に高い反応性を示した。また、開腹手術の患者を対象にした研究では、GIRK2サブユニットのA1032G多型がA/Aタイプの場合、脳内のGIRK2サブユニットのメッセンジャーRNA量が減少することによって、GIRKサブユニット蛋白質量も減少して、オピオイド感受性が低下するために、術後の疼痛に対して必要なオピオイド投与回数が増加していると考えられた<sup>12)</sup>。

以上のことから、薬物依存の発症や再発においてGIRKチャンネルが重要な役割を担っていると考えられ、GIRKチャンネルに作用する処方薬の有用性が想定される。さらに当研究チームで開発した再使用リスク評価尺度<sup>13),14)</sup>によってGIRKチャンネル阻害剤の効果を評価することは、再発予防において意義深いと言える。前年度までに、2つの後方視的研究により、GIRKチャンネル阻害能を有する処方薬 (パロキセチン、イフェンプロジル、サートラリン、クロロプロマジンなど) を投与されている患者群では投与されていない患者群と比べて有意に再使用リスク評価尺度のスコアが改善していることを見出した<sup>15),16)</sup>。

一方、昨今のゲノム科学の進展により、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は、近年ではゲノム全体の網羅的多型の探索的手法を用いることにより究明が進んでいる。そこで今年度は、GIRKチャンネルと共役するG<sub>i/o</sub>蛋白質共役型受容体であるオピオイド受容体に結合し、かつ依存性物質としても知られるオピオイド物質の感受性に関するゲノムワイド関連解析 (Genome-wide association study: GWAS) を行い、候補になった多型に関して、物質依存症患者および健常者において依存症脆弱性や重症度および報酬依存傾向に与える影響を



検討した<sup>17)</sup>。さらに、その多型の近傍遺伝子に関して、遺伝子発現量に与える影響も検討した。

また、前年度に引き続き、依存性物質の中でもアルコールに主眼を置き、GIRK チャンネル阻害能を持つ処方薬であるイフェンプロジルがアルコール依存患者の再使用リスクに与える影響を、ランダム割り付けクロスオーバー臨床試験によって検討した。

## B. 研究方法

**【研究1】** GWAS によるオピオイド鎮痛薬感受性に関する有力候補遺伝子多型の同定<sup>17)</sup>

下顎枝矢状分割術 (SSRO 法) を受け、術後の疼痛管理目的でオピオイド鎮痛薬であるフェンタニルを投与された健常者 355 名について、合計 30 万以上の SNP を対象として多段階 GWAS を行った。また、開腹手術を受け、術後の疼痛管理目的で主にオピオイド鎮痛薬を投与された患者 112 名について、GWAS により得られた有力候補遺伝子多型を対象として関連解析を行った。いずれも、術後 24 時間の鎮痛薬必要量を測定した。

**【研究2】** GWAS により同定されたオピオイド感受性の有力候補遺伝子多型が物質依存症脆弱性や重症度および報酬依存傾向に与える影響 (物質依存症患者および健常者における検討)<sup>17)</sup>

各物質依存症患者群は、その対照健常者群との比較を行った。また、覚醒剤依存患者 203 名について、多剤乱用の有る患者群 (多剤乱用群、141 名) と無い患者群 (単剤乱用群、53 名) に分類した。アルコール依存患者 438 名について、薬物乱用の有る患者群 (薬物乱用群、45 名) と無い患者群 (薬物非乱用群、391 名) に分類した。摂食障害患者 228 名について、薬物依存症合併の有る患者群 (薬物依存症合併群、21 名) と無い患者群 (薬物依存症非合併群、200 名)、またはアルコール依存症合併の有る患者群 (アルコール依存症合併群、70 名) と無い患者群 (アルコール依存症非合併群、

151 名) に分類した。ボランティア健常者 500 名について、上記有力候補遺伝子多型の遺伝子型ごとに分類した。この健常者においては、TCI (Temperament and Character Inventory) のパーソナリティ質問紙における 7 次元のパーソナリティのスコアを測定した。

**【研究3】** GWAS により同定されたオピオイド感受性の有力候補遺伝子多型が近傍遺伝子の遺伝子発現量に与える影響 (死後脳組織サンプルにおける検討)<sup>17)</sup>

スタンレー財団脳バンクにより提供された死後脳組織サンプル 100 名について、上記有力候補遺伝子多型の遺伝子型ごとに分類した。この多型の近傍遺伝子である *METTL21A* (*FAM119A*) 及び *CREB1* の遺伝子の mRNA 発現量を測定した。

**【研究4】** イフェンプロジルの依存物質再使用抑制効果の前向き研究

通院中のアルコール依存患者にイフェンプロジル (商品名: セロクラール) 1 日 3 錠 (20mg × 3=60mg) を前期 3 ヶ月投与 → 後期 3 カ月対照薬 (ビタミン C; 商品名: シナール (200mg × 3=600mg)) 投与 (前期投与群)、前期 3 カ月対照薬投与 → 後期 3 カ月投与 (後期投与群) する 2 つの群を作り、断酒・断薬状況、ドロップアウト、再使用リスク (ARRS) を評定し比較を行った (Fig. 1)。

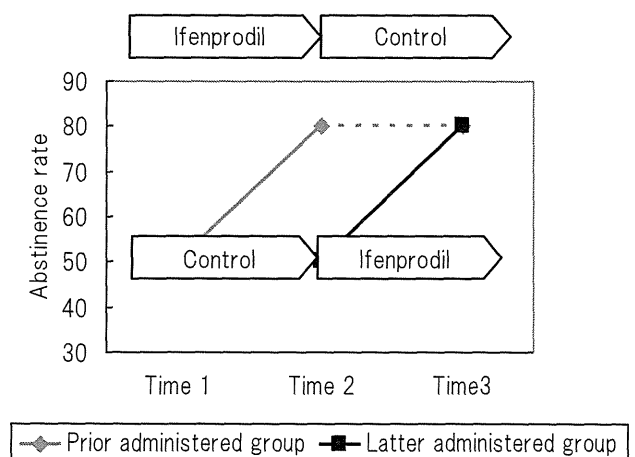


Fig. 1. 研究4の投与スケジュール

### C. 研究結果

**【研究1】** GWAS によるオピオイド鎮痛薬感受性に関する有力候補遺伝子多型の同定

Additive、Dominant、および Recessive の 3 パターンの遺伝様式モデルによる GWAS の結果、2q33.3-2q34 の染色体領域における遺伝子多型が術後 24 時間の鎮痛薬必要量と強い関連を示し、最有力候補である rs2952768 多型の C アレルのホモの保有者では、鎮痛薬必要量が多かった (Fig. 2)。

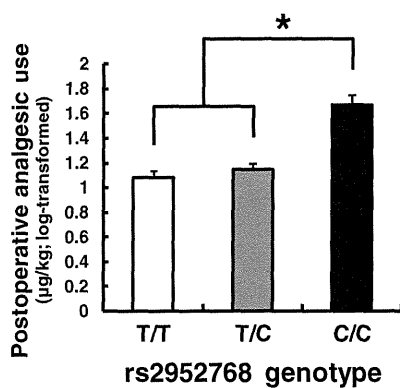


Fig. 2. 遺伝子型ごとの術後 24 時間鎮痛薬必要量 (下顎枝矢状分割術対象者); \*, corrected  $P < 0.05$ .

また、開腹手術を受けた患者においても、この多型の C アレルのホモの保有者では、術後 24 時間の鎮痛薬必要量が有意に多かった (Fig. 3)。

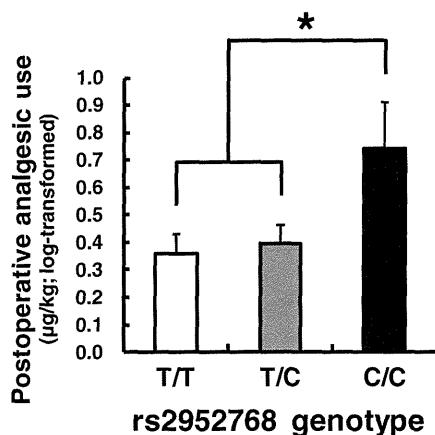


Fig. 3. 遺伝子型ごとの術後 24 時間鎮痛薬必要量 (開腹手術患者); \*,  $P < 0.05$ .

**【研究2】** GWAS により同定されたオピオイド感受性の有力候補遺伝子多型が物質依存症脆弱性や重症度および報酬依存傾向に与える影響

カイ 2 乗検定または Fisher の正確確率検定の結果、いずれの物質依存症患者においても、その対照健常者との比較解析においては、その多型頻度において有意な差異は認められなかった。一方、rs2952768 多型の C アレルの保有者では、覚醒剤依存症患者において多剤乱用者が少なく (Recessive model;  $\chi^2 = 3.979$ ,  $P = 0.046$ )、アルコール依存症患者において薬物乱用者が少なく (Allelic model;  $\chi^2 = 3.860$ ,  $P = 0.049$ )、また摂食障害患者においては、薬物依存症合併患者が少なく (Allelic model;  $\chi^2 = 3.985$ ,  $P = 0.046$ , Dominant model;  $\chi^2 = 4.488$ ,  $P = 0.034$ )、かつアルコール依存症合併患者が少ない傾向であった (Allelic model;  $\chi^2 = 3.780$ ,  $P = 0.052$ , Dominant model;  $\chi^2 = 3.731$ ,  $P = 0.053$ )。また、線形回帰分析の結果、TCI (Temperament and Character Inventory) のパーソナリティ質問紙における 7 次元のパーソナリティのスコアのうち、報酬依存 (Reward Dependence: RD) の次元のみに関してこの多型との有意な関連が認められ、この多型の C アレル保有は、低い報酬依存スコアと関連していた (Fig. 4)。

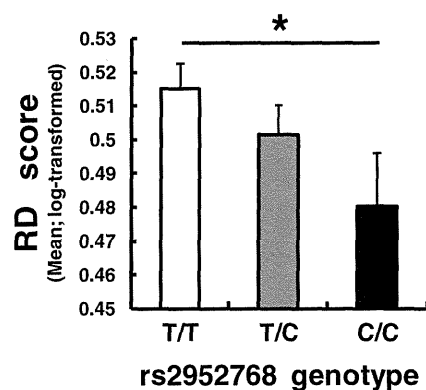


Fig. 4. 遺伝子型ごとの報酬依存 (RD) スコア (ボランティア健常者); \*,  $P < 0.05$ .

【研究3】GWASにより同定されたオピオイド感受性の有力候補遺伝子多型が近傍遺伝子の遺伝子発現量に与える影響

rs2952768 多型を対象とした *t* 検定の結果、*METTL21A* (*FAMI19A*) の mRNA 発現量に関しては遺伝子多型と有意な関連は認められなかったが、この多型の C アレルのホモの保有者では、*CREB1* の mRNA 発現量が有意に多いことがわかった (Fig. 5)。

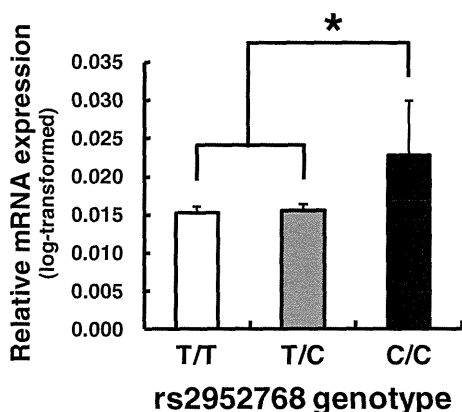


Fig. 5. 遺伝子型ごとの mRNA 発現量 (死後脳組織サンプル) ; \*,  $P < 0.05$ .

【研究4】イフェンプロジルの依存物質再使用抑制効果の前向き研究

2 要因分散分析 (群 [2] × 時間 [3]) の結果、ARRS の下位尺度「刺激脆弱性」得点において、群と時間の有意な交互作用が認められた (Fig. 6)。単純主効果検定の結果、前期投与群において Time 1 の値は Time 2 の値よりも有意に高く、後期投与群において Time 1 および Time 2 の値が Time 3 の値よりも有意に高かった。その他の ARRS 下位尺度や再使用率においてはイフェンプロジルの有意な効果が認められなかった。

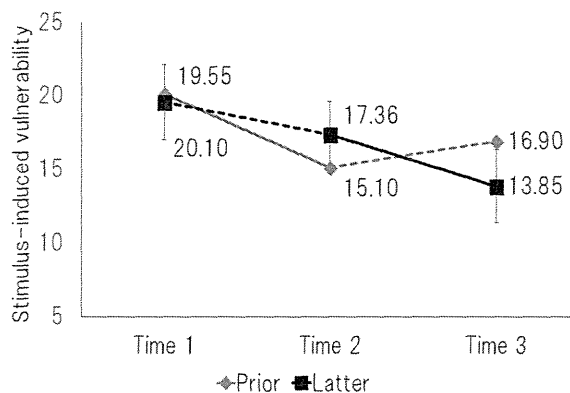


Fig. 6. イフェンプロジル投与による刺激脆弱性の変化

#### D. 考察

研究1において 2q33.3-2q34 の染色体領域における遺伝子多型がゲノム全体の多型の中でオピオイド鎮痛薬感受性に最も強く寄与すると考えられ、この領域の rs2952768 多型の C アレルのホモの保有者では、オピオイド感受性の低下により術後鎮痛薬必要量が増加している可能性が示された。また、研究2においてこの多型の C アレルの保有者では、オピオイド感受性の低下により物質依存重症度および報酬依存傾向が低下している可能性が示唆された。一方、研究3においてこの多型の C アレルのホモの保有者では *CREB1* の mRNA 発現量の増加が認められたことから、研究1および研究2において示唆された C アレルの保有者におけるオピオイド感受性の低下は、その一因として *CREB1* の mRNA 発現量の増加が関与している可能性が考えられた。これらのことから、rs2952768 多型はオピオイド感受性個人差に寄与する最有力候補多型と考えられ、健常者および物質依存症患者のいずれにおいても外因性および内因性オピオイド物質の鎮痛作用および報酬・依存作用に影響を与える可能性が推測される。本研究では明確に示されなかったが、そのメカニズムとしては、*CREB1* 以外の遺伝子が関与する可能性

も考えられる。

研究4において、GIRK 阻害能を持つイフェンプロジルが刺激脆弱性を軽減させることが認められた。前年度までの後方視的研究での結果も含め、これらの研究結果は、GIRK チャネル阻害能を持つ薬物がアルコールの再使用リスクを低下させる効果が認められたという点で共通している。ただし、研究間でGIRK チャネル阻害能を持つ処方薬の効果が見られた再使用リスクの構成要素は異なっていた。後方視的研究ではGIRK チャネル阻害能を持つ処方薬の種類が多様であったが、研究4ではSSRIなどと比較してGIRK 阻害能の強いイフェンプロジルを投薬しており、処方薬の種類やGIRK チャネル阻害能の強さによって効果が異なった可能性がある。また、診療記録による後方視的研究と前方視的研究のクロスオーバー試験という、研究手続きの違いが効果の見られた再使用リスクの構成要素の違いに影響を与えた可能性もある。前方視的研究のクロスオーバー試験は、依存症治療の研究においてより信頼性の高いエビデンスを提供すると期待される。

## E. 結論

rs2952768 多型はオピオイド感受性個人差に寄与する最有力候補多型と考えられ、依存性の乱用薬物に対してもその重症化個人差に寄与する遺伝的な一要因であることが示唆されたため、ゲノム解析により乱用薬物の重症化リスクを予測する技術の開発に有用である可能性が示された。

また、GIRK チャネル阻害能を持つ処方薬は再使用リスクを構成する要因を改善させる可能性が、前方視的研究によっても示された。

## [参考文献]

1. Ikeda, K., Kobayashi, T., Kumanishi, T., et al. (2000) Involvement of G-protein-activated inwardly rectifying  $K^+$  (GIRK) channels in opioid-induced analgesia. *Neurosci. Res.* 38: 113-116.
2. Ikeda, K., Kobayashi, T., Kumanishi, T., et al. (2002) Molecular mechanisms of analgesia induced by opioids and ethanol: is the GIRK channel one of the keys? *Neurosci. Res.* 44: 121-131.
3. Kobayashi, T. and Ikeda, K. (2006) G protein-activated inwardly rectifying potassium channels as potential therapeutic targets. *Curr. Pharm. Des.* 12: 4513-4523.
4. Kobayashi, T., Ikeda, K., Kojima, H., et al. (1999) Ethanol opens G-protein-activated inwardly rectifying  $K^+$  channels. *Nat. Neurosci.* 2: 1091-1097.
5. Lewohl, J. M., Wilson, W. R., Mayfield, R. D., et al. (1999) G-protein-coupled inwardly rectifying potassium channels are targets of alcohol action. *Nat. Neurosci.* 2: 1084-1090.
6. Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K (2003) Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying  $K^+$  channels by fluoxetine (Prozac). *Br J Pharmacol*, 138: 1119-1128.
7. Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K (2004) Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying  $K^+$  channels by various antidepressant drugs. *Neuropsychopharmacology*, 29: 1841-1851.
8. Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K (2006) Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying  $K^+$  channels by the antidepressant paroxetine. *J Pharmacol Sci*, 102: 278-287.
9. Takamatsu Y, Yamamoto H, Hagino Y, et al. (2011) The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine, but not fluvoxamine, decreases methamphetamine conditioned place preference in mice. *Curr Neuropharmacol*, 9: 68-72.
10. Takamatsu Y, Yamamoto H, Ogai Y, et al. (2006)

Fluoxetine as a potential pharmacotherapy for methamphetamine dependence: Studies in mice. *Ann NY Acad Sci*, 1074: 295-302.

11. Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K (2006) Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K<sup>+</sup> channels by ifenprodil. *Neuropsychopharmacology*, 31: 516-524.
12. Nishizawa, D., Nagashima, M., Katoh, R., et al. (2009) Association between *KCNJ6 (GIRK2)* gene polymorphisms and postoperative analgesic requirements after major abdominal surgery. *PLoS ONE* 4: e7060.
13. Ogai, Y., Haraguchi, A., Kondo, A., et al. (2007) Development and validation of the stimulant relapse risk scale for drug abusers in Japan. *Drug Alcohol Depend.* 88: 174-181.
14. Ogai, Y., Yamashita, M., Endo, K., et al. (2009) Application of the relapse risk scale to alcohol-dependent individuals in Japan: comparison with stimulant abusers. *Drug Alcohol Depend.* 101: 20-26.
15. Ogai, Y., Hori, T., Haraguchi, A., et al. (2011) Influence of GIRK channel inhibition on alcohol abstinence and relapse risk in Japanese alcohol-dependent outpatients. *Jpn. J. Neuropsychopharmacol.* 31: 95-96.
16. Sugaya, N., Ogai, Y., Kakibuchi, Y., et al. (2012) Influence of GIRK channel inhibition on relapse risk in Japanese alcohol-dependent inpatients. *Jpn. J. Neuropsychopharmacol.* 32: 165-167.
17. Nishizawa, D., Fukuda, K., Kasai, S., et al. (2013) Genome-wide association study identifies a potent locus associated with human opioid sensitivity. *Mol. Psychiatry*. doi: 10.1038/mp.2012.164.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

原著

1. 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. *Biochem Biophys Res Commun* in press.
2. Kasai S, Ikeda K. Reduced supraspinal nociceptive responses and distinct gene expression profile in CXBH recombinant inbred mice. *J Pain* in press.
3. Shinohara M, Saitoh M, Nishizawa D, Ikeda K, Hirose S, Takanashi J, Takita J, Kikuchi K, Kubota M, Yamanaka G, Shiihara T, Kumakura A, Kikuchi M, Toyoshima M, Goto T, Yamanouchi H, Mizuguchi M. ADORA2A polymorphism predisposes children to encephalopathy with febrile status epilepticus. *Neurology* in press.
4. 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 MJ, 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. *Mol Psychiatry* in press. (doi: 10.1038/mp.2012.164)
5. Moriyama A, Nishizawa D, Kasai S, Hasegawa J, Fukuda K, Nagashima M, Katoh R, Ikeda K (2013) Association between genetic polymorphisms of the beta<sub>1</sub>-adrenergic receptor and sensitivity to pain and fentanyl in patients undergoing painful cosmetic surgery. *J Pharmacol Sci* 121:48-57.
6. Sato A, Kasai S, Kobayashi T, Takamatsu Y, Hino

O, Ikeda K, Mizuguchi M (2012) Rapamycin reverses impaired social interaction in mouse models of tuberous sclerosis complex. *Nat Commun* ncomms2295. (DOI: 10.1038)

7. Ella E, Sato N, Nishizawa D, Kageyama S, Yamada H, Kurabe N, Ishino K, Tao H, Tanioka F, Nozawa A, Chen R, Shinmura K, Ikeda K, Sugimura H (2012) Association between dopamine beta hydroxylase rs5320 polymorphism and smoking behaviour in elderly Japanese. *J Hum Genet* 57:385-390.
8. Sugaya N, Ogai Y, Kakibuchi Y, Senoo E, Ikeda K (2012) Influence of GIRK channel inhibition on relapse risk in Japanese alcohol-dependent inpatients. *Jpn J Neuropsychopharmacol* 32:165-167.
9. 沼尻真貴, 青木淳, 西澤大輔, 笠井慎也, 大谷保和, 池田和隆, 岩橋和彦 (2012) Beta-アドレナリン受容体遺伝子多型と性格特性との関連研究. *日本神経精神薬理学雑誌* 32:227-231.
10. 沼尻真貴, 青木淳, 岩橋和彦, 深間内文彦, 榎本稔, 吉原英児, 村山洋, 西澤大輔, 池田和隆, 石郷岡純 (2012) 双極性障害のリチウム感受性に対する GSK-3Beta 遺伝子多型の影響. *日本神経精神薬理学雑誌* 32:161-163.

#### 総説

1. 菅谷渚, 大谷保和, 合川勇三, 梅野充, 妹尾栄一, 樋口進, 池田和隆. 依存重症度評価ツールの臨床応用. *精神神経学雑誌* in press.
2. 林田眞和, 福田謙一, 西澤大輔, 池田和隆 (2012) 遺伝子多型とオピオイド感受性—mu-オピオイド受容体遺伝子 A118G 多型を中心に—. *臨床麻酔* 36(11):1591-1598.
3. 林田眞和, 福田謙一, 西澤大輔, 池田和隆 (2012) 遺伝子多型が疼痛治療におけるオピオイド必要量に及ぼす影響—mu-オピオイド受

容体遺伝子の A118G 多型を中心として. *Practice of Pain Management* 3:174-177.

#### 著書

1. Ogai Y, Chin F, Ikeda K (2012) Assessment of craving to predict relapse in patients with substance abuse/dependence. In: *Advances in Psychology Research*. Vol. 88 (Alexandra M. Columbus, ed), pp225-234. New York: Nova Science Publishers.
2. 菅谷渚, 池田和隆 (2012) 依存症. In: *脳科学辞典*(加藤忠史編), [bsd.neuroinf.jp/wiki/依存症](http://bsd.neuroinf.jp/wiki/依存症). MediaWiki.
3. 菅谷渚, 池田和隆 (2012) 覚せい剤. In: *脳科学辞典*(加藤忠史編), [bsd.neuroinf.jp/wiki/覚せい剤](http://bsd.neuroinf.jp/wiki/覚せい剤). MediaWiki.
4. 池田和隆 (2012) 幻覚剤あれこれ. In: *TEXT 精神医学: 14 精神作用物質による精神および行動の障害*, COLUMN (加藤進昌, 神庭重信, 笠井清登), pp211. 東京: 株式会社南山堂.

#### 2. 学会発表

##### 国際学会

1. Ikeda K (2012) Attention deficit/hyperactivity disorder like behaviors in mice lacking dopamine transporter. 2012 International Congress of Korean Federation of Pharmaceutical Societies, Jeju, Korea [2012/04/20] 招待講演
2. Ide S, Fukuda K, Nishizawa D, Kasai S, Hasegawa J, Hayashida M, Minami M, Ikeda K (2012) Association between *P2RX7* gene polymorphisms and fentanyl sensitivity in male patients undergoing painful cosmetic surgery. *Purine* 2012, 福岡 [2012/0531-0602]
3. Sugaya N, Ogai Y, Kakibuchi Y, Senoo E, Ikeda K (2012) Influence of GIRK channel inhibition on relapse risk in Japanese alcohol-dependent inpatients. *CINP* 2012, Stockholm, Sweden

- [2012/06/04]
4. Iwata K, Yamamoto H, Kammegaya E, Takamatsu Y, Doi N, Ikeda K (2012) Enhancement of morphine-induced antinociception by electroconvulsive shock. CINP 2012, Stockholm, Sweden [2012/06/06]
  5. Nishizawa D, Kasai S, Hasegawa J, Sato N, Tanioka F, Sugimura H, Ikeda K (2012) Genome-wide association study identified susceptibility loci associated with nicotine dependence in a Japanese population. CINP 2012, Stockholm, Sweden [2012/06/06]
  6. Olivard C, Gréget O, Kobayashi Y, Abe Y, Ota H, Ikeda K, Haraguchi A, Ogai Y, Balester-Mouret S, Naudet F, Le Lan C, Moirand R (2012) Validation of the French traduction of the Japanese alcohol relapse risk scale. 2012 ISBRA World Congress, 札幌 [2012/09/09-12]
  7. Sugaya N, Ogai Y, Kakibuchi Y, Senoo E, Ikeda K (2012) Effect of GIRK channel inhibition on relapse risk in Japanese alcoholics. 2012 ISBRA World Congress, 札幌 [2012/09/09-12]
  8. Ogai Y, Senoo E, Sugaya N, Morita N, Ikeda K (2012) The relationship between victimization and severity of drug addiction measured with addiction severity index in Japanese drug-dependent patients. 2012 ISBRA World Congress, 札幌 [2012/09/09-12]
  9. Ikeda K, Nishizawa D, Takamatsu Y, Sugaya N, Kobayashi T (2012) Effects of pharmacotherapeutics inhibiting GIRK channels in drug and alcoholdependence. Symposium53, New perspectives on the pharmacotherapy of substance dependence:Translating methods and medications from other therapeutic areas, 2012 ISBRA World Congress, 札幌 [2012/09/11] 招待講演
  10. Ikeda K, Nishizawa D, Kasai S (2012) Genetic mechanisms underlying sensitivity to pain and analgesics: genetically programmed systems inducing primitive emotion. Pain-related emotion, Central Neuraplasticity in Sensory-Emotional Link, Neuroscience 2012 Satellite Symposium, 岡崎 [2012/09/13] 招待講演
  11. Nishizawa D, Kasai S, Hasegawa J, Sato N, Tanioka F, Sugimura H, Ikeda K (2012) Genome-wide association study identified susceptibility loci associated with nicotine dependence in a Japanese population. ASHG2012 第 62 回米国人類遺伝学会, San Francisco, USA [2012/11/09]
  12. Sugaya N, Ogai Y, Aikawa Y, Umeno M, Yumoto Y, Takahama M, Tanaka M, Kakibuchi Y, Senoo E, Takamatsu Y, Yamamoto H, Hagino Y, Markou A, Ikeda K (2012) GIRK channel inhibitors decreased methamphetamine preference in mice and relapse risk scores in alcoholics. The 51th Annual Meeting of American College of Neuropsychopharmacology (ACNP 51th Annual Meeting), Hollywood, USA [2012/12/01-08]
  13. Ikeda K (2013) Hallucinogens and HMDA receptor channel GluN2D subunit. The 4<sup>th</sup> Korea Japan Symposium, Seoul, Korea [2013/02/26] 招待講演
- 国内学会
1. 池田和隆, 菅谷渚, 大谷保和, 合川勇三, 梅野充, 妹尾栄一, 樋口進 (2012) 依存重症度評価ツールの臨床応用. シンポジウム 38, 薬物依存の基礎から臨床、そして日常診療との関わりについて, 第 108 回日本精神神経学会学術総会, 札幌 [2012/05/25] 招待講演
  2. 池田和隆 (2012) 疼痛管理におけるテーラー

- メイド医療の可能性. シンポジウム 4, 緩和医療における最新の薬物療法, 第 17 回日本緩和医療学会学術大会, 神戸 [2012/06/22] 招待講演
3. 池田和隆, 西澤大輔, 笠井慎也, 韓文華, 森山彩子, 相村春彦 (2012) 喫煙及び肺がんに関連する遺伝子多型の網羅的探索とオピオイド系遺伝子の重点解析. 特定研究 3「遺伝子多型と喫煙—肺がんを中心として—」財団法人喫煙科学研究財団, 第 27 回平成 23 年度助成研究発表会, 東京 [2012/07/18].
  4. 住谷昌彦, 池田和隆, 植田弘師, 厚生労働省 TR-CancerPain 班 (2012) がん性疼痛患者疼痛強度には P2Y12 受容体遺伝子多型が関与する. 第 34 回日本疼痛学会, 熊本 [2012/07/21]
  5. 池田和隆 (2012) アルコールなど依存性物質の薬理. 基礎講座, 平成 24 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 札幌 [2012/09/07] 招待講演
  6. 池田和隆, 西澤大輔, 高松幸雄, 菅谷渚, 小林徹 (2012) GIRK チャネルの依存治療標的分子としての可能性. シンポジウム 7, 新規依存治療薬の探索—候補標的分子の解析から臨床試験まで—, 平成 24 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 札幌 [2012/09/08] 招待講演
  7. 岩田健, 山本秀子, 高松幸雄, 土井永史, 池田和隆 (2012) 電気痙攣によるモルヒネ鎮痛効果の促進. シンポジウム 1: モルヒネ関連, 第 32 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム, 東京 [2012/09/15]
  8. 笠井慎也, 池田和隆 (2012) モルヒネ高感受性マウス系統 CXBH における侵害受容性反応の異常. シンポジウム 7: 疼痛モデル関連, 第 32 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム, 東京 [2012/09/16]
  9. 池田和隆, 西澤大輔, 高松幸雄, 菅谷渚, 小林徹 (2012) 薬物依存およびアルコール依存における GIRK チャネルの関わり. 日加合同シンポジウム, 薬物依存による分子的・機能的変化, 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋 [2012/09/19] 招待講演
  10. 山本秀子, 亀ヶ谷悦子, 萩野洋子, 高松幸雄, 山本敏文, 三品昌美, Hansen K. B, Traynelis S. F, 池田和隆 (2012) フェンサイクリジン連続投与によるうつ様症状と GluN2D サブユニットの関与. 第 34 回日本生物学的精神医学会 (第 55 回日本神経化学会, 第 11 回アジア太平洋神経化学会大会 合同開催), 神戸 [2012/09/29]
  11. 青木謙典, 西澤大輔, 笠井慎也, 長谷川準子, 林田眞和, 吉田香織, 齋田菜緒子, 高北義彦, 福田謙一, 池田和隆 (2012) 顎顔面審美手術後における術後鎮痛とドーパミン D4 受容体 VNTR 多型との関連. 基礎臨床融合, 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 [2012/10/19]
  12. 沼尻真貴, 岩橋和彦, 西澤大輔, 池田和隆, 吉原英児, 石郷岡純 (2012) 喫煙行動と GSK-3B 遺伝子多型との関連研究. 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 [2012/10/19]
  13. 池田和隆 (2012) 神経精神薬理学基礎研究者が学会に期待すること. 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 [2012/10/19] 招待講演
  14. 西澤大輔, 池田和隆 (2012) 様々な依存性物質の感受性に共通して関連する遺伝子多型. 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 [2012/10/19] 招待講演
  15. 山本秀子, 亀ヶ谷悦子, 澤田和可子, 長谷川遼太, 山本敏文, 萩野洋子, 高松幸雄, 今井一英, 古閑比佐志, 三品昌美, 池田和隆 (2012)



- フェンサイクリジン誘発協調運動障害における NMDA 受容体の GluN2D サブユニットの関与. 物質依存・精神障害の基礎研究, 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 [2012/10/20]
16. 佐藤敦志, 笠井慎也, 高松幸雄, 小林敏之, 樋野興夫, 池田和隆, 水口雅 (2012) 結節性硬化症モデルマウスの自閉症様行動およびラパマイシンによる改善効果. 物質依存・精神障害の基礎研究, 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 [2012/10/20]
17. 福田謙一, 青木謙典, 西澤大輔, 高北義彦, 齋田菜緒子, 林田眞和, 一戸達也, 池田和隆 (2012) テーラーメイド疼痛治療を開始して. 第 33 回日本臨床薬理学会学術総会, 宜野湾 [2012/11/29-12/02]
18. 池田和隆 (2013) 喫煙関連遺伝子多型の同定とその機能解析. 財団法人喫煙科学研究財団, 特定研究「ヒト発がん遺伝子多型、喫煙との関連」第 1 回検討会, 東京 [2013/02/08]
19. 曾良一郎, 山崎圭太, 森屋由紀, 花尻瑠理, 合田幸広, 池田和隆, 笠原好之 (2013) 覚せい剤精神病の分子遺伝学的機序. 厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究推進事業) 乱用薬物による薬物依存の発症メカニズム・予防・診断及び治療法に関する研究」平成 24 年度研究成果報告会, 名古屋 [2013/02/12].
20. 池田和隆, 西澤大輔, 菅谷渚, 田中美歩, 大谷保和, 合川勇三, 高濱三穂子, 湯本洋介, 梅野充 (2013) 薬物依存の再発防止に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究推進事業) 乱用薬物による薬物依存の発症メカニズム・予防・診断及び治療法に関する研究」平成 24 年度研究成果報告会, 名古屋 [2013/02/12].
21. 池田和隆 (2013) 痛み個人差と鎮痛個人差のゲノム科学. 第 76 回日本心身医学会東北地方会特別講演, 良陵会館, 仙台 [2013/02/23] 招待講演
22. 池田和隆 (2013) Genetic mechanisms underlying individual differences in sensitivity to addictive substances. 依存性薬物感受性個人差の遺伝子メカニズム. 富山大学主催国際シンポジウム, 富山大学, 富山 [2013/03/14] 招待講演
23. 池田和隆 (2013) NMDA 受容体チャネルと精神疾患. 第 51 回統合失調症勉強会, 大阪大学大学院医学系研究科精神医学研究室, 吹田 [2013/03/15] 招待講演

#### H 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
  - 1) 池田和隆, 笠井慎也, 林田眞和, 樋口進 (2012) POMC 遺伝子解析による薬物感受性の評価方法 [成立] European Patent Office, 2151496 [2012/04/25]
2. 実用新案登録
 

なし
3. その他
 

なし

