

3. 尾崎麻美, 西多昌規, 藤田宗久, 小山恵子, 石川欽也, 西川 徹. 塩酸ドネペジル投与によりレム睡眠行動異常が改善したレビー小体型認知症の1症例. 第3回南信州溪流学会, 飯田, 2010年4月17日.
4. 尾崎麻美, 西多昌規, 藤田宗久, 小山恵子, 石川欽也, 西川 徹. Donepezil投与にてREM睡眠行動異常が改善したレビー小体型認知症の一例 -投与前後での終夜脳波の比較検討. 第106回日本精神神経学会学術総会, 広島, 2010年5月20日.
5. 山本直樹, 筒井啓太, 山本-著方真基子, 新垣 浩, 車地暁生, 西川 徹. 成人発症型(II)型シトルリン血症の長期予後良好例の解析. 第106回日本精神神経学会学術総会, 広島, 2010年5月20日.
6. 竹内 崇, 藤田宗久, 筒井啓太, 白井聖子, 上里彰仁, 熱田英範, 西多昌規, 行実知昭, 成島健二, 大島一成, 山本直樹, 車地暁生, 西川 徹. 手術前の精神科介入が術後せん妄に与える影響について. 第106回日本精神神経学会学術総会, 広島, 2010年5月20日.
7. 上里彰仁, 竹内 崇, 藤田宗久, 宮崎康成, 西川徹. 下垂体鞍上部・松果体部胚細胞腫の経過中に緊張病症状、過眠、躁症状と病態が推移した一例. 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 名古屋, 2010年7月1日.
8. 藤田宗久, 西多昌規, 土井永史, 諏訪浩, 西岡久寿樹, 西川 徹. 線維筋痛症における終夜睡眠ポリグラフの検討. 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 名古屋, 2010年7月1日.
9. 山本直樹, 涌井隆行, 塩江遼太, 海野真一, 谷口 豪, 海野麻未, 西川 徹. 大脳皮質におけるD-セリン応答遺伝子の検索と統合失調症との相関解析. Neuro2010, 神戸, 2010年9月2日.
10. 海野麻未, 岩間久行, 西川 徹. ラック内側前頭葉皮質における細胞外D-セリン濃度のGABA伝達系による制御. Neuro2010, 神戸, 2010年9月2日.
11. 海野真一, 山本直樹, 竹林裕直, 海野麻未, 車地暁生, 西川 徹. 統合失調症様症状を誘発するNMDA受容体遮断薬フェンサイクリジンを全身投与したラットの脳新皮質における遺伝子発現の発達に伴う変化. Neuro2010, 神戸, 2010年9月2日.
12. 竹内 崇, 西川 徹. Perospironeの増強療法により病相予防が可能となった双極性障害の2症例. 第20回日本臨床精神神経薬理学会・第40回日本神経精神薬理学会合同年会, 仙台, 2010年9月17日.
13. 西川 徹, 嶋津 奈, 上里彰仁, 海野麻未, 山本直樹. 統合失調症の病態におけるD-セリンシステムの関与の可能性. 第6回D-アミノ酸研究会学術講演会, 富山, 2010年9月17日.
14. 上里彰仁, 山本直樹, McCullumsmith RE, Meador-Woodruff JH, 木村-佐藤潤子, 飯嶋良味, 功刀浩, 西川徹. 統合失調症におけるグルタミン酸神経伝達関連遺伝子の性差. 第32回日本生物学的精神医学会, 小倉, 2010年10月8日..
15. 石渡小百合, 海野麻未, 海野真一, 西川徹. 内側前頭葉皮質におけるAMPA型グルタミン酸受容体作用薬の細胞外D-セリンおよびグリシンに対する影響. 第7回D-アミノ酸研究会学術講演会, 東京, 2011年9月9-10日.
16. Ishiwata S, Umino M, Umino A, Nishikawa T. Decreasing effects of an AMPA receptor agonist and zinc ion on the extracellular D-serine contents in the medial frontal cortex of the rat. The 34th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Yokohama, September 14-17, 2011.
17. 上里彰仁, 嶋津 奈, 山本直樹, Robert E. McCullumsmith, James H.

- Meador-Woodruff, 西川 徹. 統合失調症におけるD-セリン調節因子PAPSTIの遺伝子関連解析および死後脳研究. 第34回日本神経科学大会 こころの脳科学, 横浜, 2011年9月16日.
18. 西川 徹, 村岡新一郎, 梶井 靖, 戸田重誠, 沼知陽太郎, 山本直樹. メタンフェタミンの脳新皮質におけるスピノフィリン遺伝子発現に与える影響. 第34回日本神経科学大会 こころの脳科学, 横浜, 2011年9月17日.
 19. 車地暁生, 大島一成, 行実知昭, 古田光, 正木秀和, 熱田英範, 平沢俊行, 新垣 浩, 寺田 倫, 川上礼子, 柏 淳, 吉池卓也, 西多昌規, 藤田宗久, 上里彰仁, 成島健二, 筒井啓太, 西川 徹. 高齢者の気分障害入院患者に関する臨床的研究. 第107回日本精神神経学会学術総会, 東京, 2011年10月26日.
 20. 竹内 崇, 西川 徹. うつ病における社交不安障害の併存に関する研究. 第107回日本精神神経学会総会, 東京, 2011年10月26日.
 21. 竹内 崇, 西川 徹. 非定型抗精神病薬による副作用の調査とアドヒアランス向上のための試み. 第21回日本臨床精神神経薬理学会, 第41回日本神経精神薬理学会 合同年会, 東京, 2011年10月27日.
 22. 治徳大介, 服部栄治, 岩山佳美, 豊田倫子, 山田和男, 西川 徹, 吉川武男. 統合失調症と Nogo 関連遺伝子の関連研究. 第107回日本精神神経学会, 東京, 2011年10月27日.
 23. 石渡小百合, 海野麻未, 海野真一, 西川 徹. AMPA 型グルタミン酸受容体作用薬の内側前頭葉皮質細胞外 D-セリンおよびタウリンに対する影響. 第21回日本臨床精神神経薬理学会・第41回日本神経精神薬理学会 合同年会, 東京, 2011年10月27-29日.
 24. 車地暁生, 成島健二, 京野穂集, 奥住祥子, 西多昌規, 高木俊輔, 上里彰仁, 山本直樹, 竹内 崇, 西川 徹. 高齢うつ病患者に対する電気けいれん療法後の維持療法を目的としたリチウムの併用投与に関する臨床研究. 第21回日本臨床精神神経薬理学会, 第41回日本神経精神薬理学会 合同年会, 東京, 2011年10月29日.
 25. 車地暁生, 成島健二, 行実知昭, 大島一成, 柏 淳, 熱田英範, 西多昌規, 正木秀和, 京野穂集, 上里彰仁,
 26. 武田 充弘, 西川 徹. 双極性障害2型入院患者の診断および縦断的経過に関する臨床研究. 第31回日本精神科診断学会, 松本, 2011年11月19日.
 27. 吉池卓也, 栗山健一, 本間元康, 金 吉晴, 西川 徹. NMDA 受容体作動薬は覚醒時間帯における作働記憶容量増大に関わる神経可塑性を促進する. 第18回日本時間生物学会学術大会, 名古屋, 2011年11月24-25日.
 28. 治徳大介, 松本 薫, 久保田真由, 池井大輔, 奥住祥子, 高木俊輔, 京野穂集, 上里彰仁, 武田充弘, 西多昌規, 竹内 崇, 成島健二, 山本直樹, 車地暁生, 西川 徹. 練炭自殺後に大脳白質病変を伴わずに間歇型一酸化炭素中毒様症状が出現した一例. 第24回日本総合病院精神医学会, 福岡, 2011年11月26日. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

「乱用薬物による薬物依存の発症メカニズム・予防・診断 及び治療法についての研究」

平成 22 年度～平成 24 年度総合研究報告書

薬物依存の再発防止に関する研究

分担研究者：池田和隆¹

研究協力者：西澤大輔¹、菅谷渚¹、大谷保和^{1,2}、田中美歩¹、高松幸雄¹、堀達³、垣渕洋一⁴、
合川勇三^{1,5}、高濱三穂子^{1,5}、湯本洋介^{1,5}、梅野充^{1,5}、曾良一郎⁶

(¹ 東京都医学総合研究所依存性薬物プロジェクト、² 筑波大学大学院人間総合科学研究科、
³ 長谷川病院、⁴ 成増厚生病院、⁵ 都立松沢病院精神科、⁶ 東北大学大学院医学系研究科精神神経
生物学分野)

[研究要旨]

乱用薬物に対する依存や乱用薬物による精神病症状は、治療が難しく再発率が極めて高い。本研究では、乱用薬物によるこれらの精神障害の再発を防止することを目的とした。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。その結果、覚せい剤依存患者のゲノム DNA および覚せい剤精神病に関わる臨床情報を 200 セット以上導入し、ドーパミンやオピオイドのシグナル伝達で重要な G 蛋白質活性型内向き整流性カリウム(GIRK)チャネルに関して、遺伝子多型と発症脆弱性との関連を見出した。さらに、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。この SNP は、覚せい剤依存患者、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。独自に開発した尺度は、日、英、仏、中、韓、インドネシア、ペルシャ、ウルドゥの言語のバージョンが作成され、国内外で活用されるようになった。また、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。さらに、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においても、イフェンプロジルに再使用リスク評価尺度スコアを改善させる可能性が示唆された。これら、ゲノム科学での研究成果と臨床試験の成果を組み合わせることで、依存症治療を向上させることができると期待される。

A. 研究目的

薬物乱用は、乱用者本人の精神を蝕むだけでなく、乱用者による通り魔などの凶悪事件の引き金や暴力団の資金源となるなど、多くの犯罪の温床となっており、極めて深刻な社会問題と言える。日本における 2002 年新受刑者 (31,355 人) の中で、覚せい剤取締法違反者が、全体の 21.6% (6,774 人) を占めていることから、問題の大きさが窺える。また覚せい剤取締法違反者の半数は再犯者であり、覚せい剤乱用者の更正がいかに困難かを示している。このように深刻な社会問題と化している薬物乱用に対して、行政・医療・研究・司法などが一体となって緊急に対策をとる必要がある。

しかしながら、現在の医療においては、乱用薬物の再使用や乱用薬物誘発性精神病のリスクを判定することは難しく、効果的な治療システムの構築を阻んでいる。

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 (Fig. 1)。様々な $G_{i/o}$ 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 $G_{i/o}$ 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 $\beta\gamma$ サブユニットが GIRK チャネルを直接開口する¹⁾⁻³⁾。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^{4), 5)}。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 チャネルが重要な役割を果たしていると考えられる。^{3), 4)}

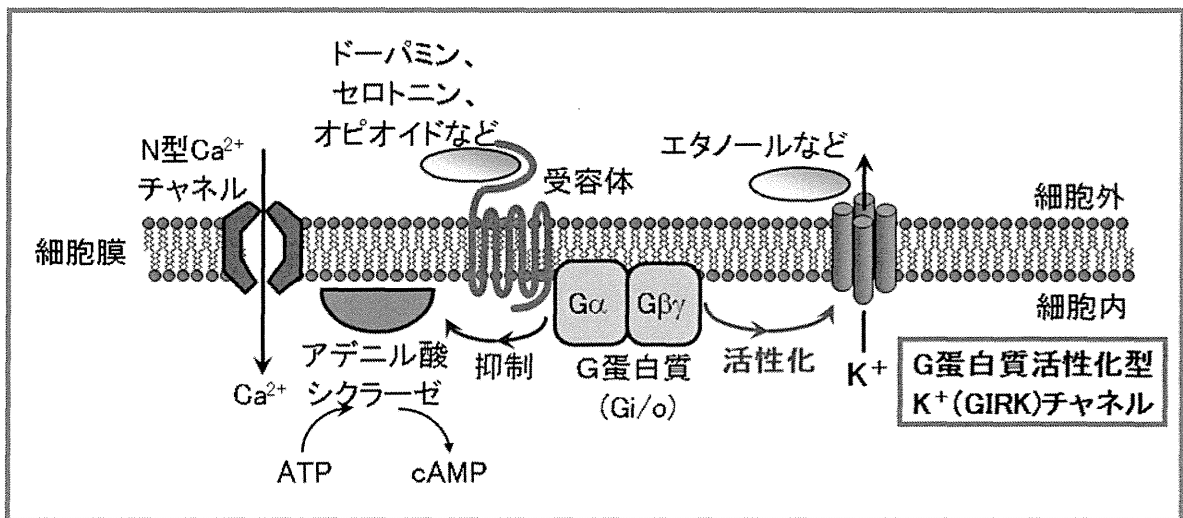


Fig. 1. GIRK チャネルが様々な依存性物質のシグナル伝達を担うことを示す模式図

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

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⁵⁾⁷⁾。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⁸⁾⁹⁾。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¹⁰⁾。

このような状況を踏まえ、本研究では、基礎研究・臨床研究を組み合わせる形で研究を進めた。基礎研究としては、乱用薬物に対する感受性や乱用薬物による精神病発症脆弱性の遺伝要因を明らかにし、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。臨床研究としては、今までに開発した薬物再使用リスク評価尺度^{11),12)}を用いることで、再発と関連する認知や行動の特徴を把握し、再発防止に繋げる技術の開発を目指した（Fig. 2）。

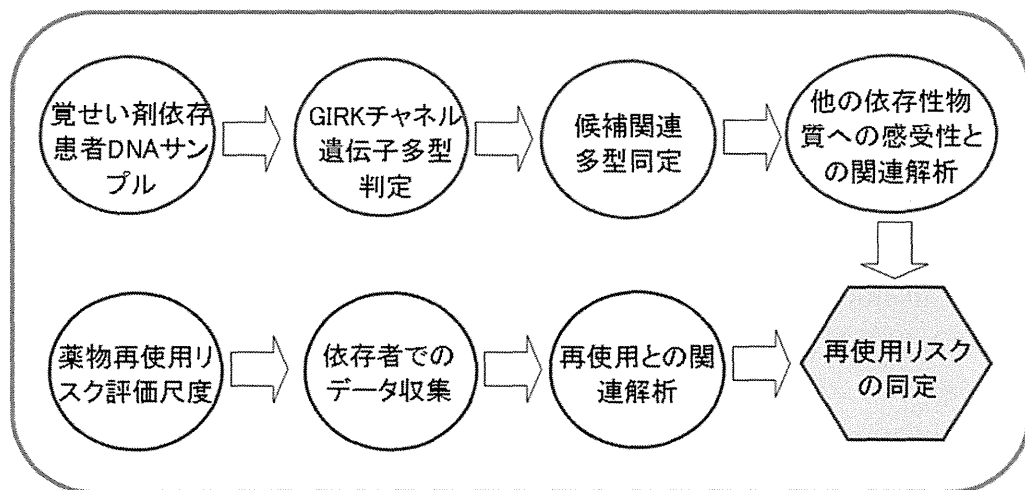


Fig. 2. 研究の流れ

B. 研究方法

【研究1】 覚せい剤依存と遺伝子多型との関連解析

メタンフェタミン依存患者 208 名（ICD-10 の F15.2 と 15.5 を満たすもの）と健常者 360 名を対象とした。血液よりゲノム DNA を抽出し、スタンダードな方法でゲノム DNA を抽出し、以後の解析に使用した。GIRK3 サブユニット遺

伝子多型（C1339T）の近傍領域を、プライマー ttggggcaaatggagaagacacgag および ggaccctccctccactactggttt を用いて増幅し、遺伝子多型を判定した。

（倫理面への配慮）

研究の実施にあたっては、厚生労働・文部科学・経済産業省合同の「ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守した。下記の項目の

倫理的配慮を適切に行うために、研究実施計画書を作成し、共同研究機関の各倫理委員会の承認を受け、研究を進めた。

- 1) 試料等は匿名化し、個人情報機関の外部に持ち出すことを原則として禁止した。
- 2) 文書にて研究の目的および方法を十分に説明し了解を得た後、提供者の自由意思に基づき書面によるインフォームド・コンセントを得て試料等の提供を受けた。
- 3) 遺伝カウンセリングの体制を必要に応じて用意した。
- 4) 研究状況の定期報告・実地調査、半数以上の外部委員で構成される倫理審査委員会での研究計画の事前審査を行った。

【研究2】アフリカツメガエル卵母細胞蛋白質発現実験

(1) 特異的 mRNA の調製

ヒト GIRK1, GIRK3 サブユニットの全翻訳領域の塩基配列を PCR 法により増幅し、pSP35T ベクターに挿入した。また、GIRK3 サブユニットの C1339T 多型(GIRK3(1339T))をサイト特異的変異導入法により作成した。これらのプラスミドを制限酵素によって線状化させた後、mMESSAGE mMACHINE 生体外転写キットを用いて、それぞれ特異的な mRNA を合成した。

(2) 電気生理学的解析

ステージ V または VI のアフリカツメガエル卵母細胞を卵巣より採取し、バース液に浸けてその後の操作を行った。結合組織を切り分けて卵母細胞を個別にして、GIRK1/GIRK3 または GIRK1/GIRK3(1339T)の組み合わせの mRNA を注入した(各サブユニットの量は卵当たり 0.4 ng)。卵母細胞は、0.8 mg/ml コラゲナーゼ処理後にフォリキュール膜を除去し、19°Cでバース液中において2-10日間保管した。

電気生理学的解析には2電極電位クランプ法

を用いた。膜電位は-70 mV とし、電極には 3 M KCl を充填した。卵母細胞を 0.05 ml の小さなチャンバーに入れ、高濃度カリウム液 (hK 液 : 96 mM KCl, 2 mM NaCl, 1 mM MgCl₂, 1.5 mM CaCl₂, 5 mM HEPES) を 2.5 ml/min で還流した。

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

【研究3】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

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4】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)

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5】 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)

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6】 再飲酒リスク評価尺度のフランス語版の作成

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

【研究7】 GIRK チャネル阻害能を持つ処方薬がアルコール依存の断酒率および再使用リスクに与える影響(外来患者における検討)

通院中のアルコール依存患者44名について、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(GIRK

群、12名)と投与されていない患者群(Non-GIRK群、32名)に分類した。ベースライン(Time 1)とTime 1から約60日後(Time 2)において断酒率と再使用リスク(アルコール再飲酒リスク尺度:ARRS)を測定した。

【研究8】 GIRK チャネル阻害能を持つ処方薬がアルコール依存の再使用リスクに与える影響(入院患者における検討)

入院中のアルコール依存患者50名について、GIRK チャネル阻害能を有する処方薬を投与されているGIRK群(11名)と投与されていないNon-GIRK群(39名)に分類した。入院開始から2週間後(Time 1)とTime 1から45~60日後(Time 2)に再使用リスク(ARRS)を測定した。

【研究9】 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ヶ月対照薬(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ヶ月対照薬投与→後期3ヶ月投与(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. 3)。

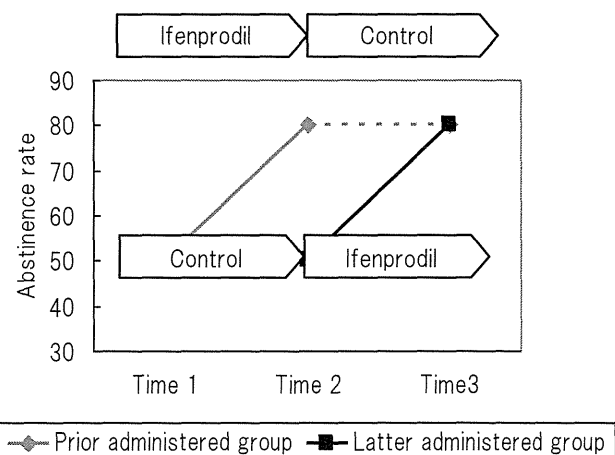


Fig. 3. 研究9の投与スケジュール

C. 研究結果

【研究1】覚せい剤依存と GIRK3 チャネル遺伝子多型との関連解析

GIRK1 から GIRK3 の 3 つの遺伝子に関して、日本人 48 名における遺伝子多型の検索を行ったところ、アミノ酸配列の差異を生じる遺伝子多型は、GIRK3 の C1339T (アラニンからバリンに変わる多型) のみであった。

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

また、GIRK3 チャネル遺伝子多型と覚醒剤精神病遷延化に関する薬物感受性との相関を調べるため、覚醒剤精神病が遷延化 (1ヶ月以上) した患者群と健常者群とを比較した。その結果も Table 1 に示す。ここで、メタンフェタミン依存患者を、妄想・幻覚の持続時間が1ヶ月未満であった早期消退型と、妄想・幻覚の持続時間が1ヶ月以上であった遷延・持続型の2群に分類した。Table 1 から分かるように、遺伝子多型 (C1339T) に関して、遺伝子型頻度およびアレル頻度のいずれにおいても顕著な頻度差が認められた。

Table 1: 健常者とメタンフェタミン依存患者における GIRK3 C1339T 多型の遺伝子型および対立遺伝子頻度の比較

Position	GIRK3C1339T				
サンプル	遺伝子型 (%)			アレル頻度 (%)	
	C/C	C/T	T/T	C	T
健常者 (360人)	57%	37%	6%	76%	24%
覚醒剤依存患者 (208人)	50%	39%	11%	70%	30%
	* P=0.034			* P=0.017	

Position	GIRK3C1339T				
サンプル	遺伝子型 (%)			アレル頻度 (%)	
	C/C	C/T	T/T	C	T
健常者 (360人)	57%	37%	6%	76%	24%
精神病予後 1ヶ月以内 (106人)	53%	41%	6%	74%	26%
精神病予後 6ヶ月以上 (71人)	51%	34%	15%	68%	32%
	* P=0.012			* P=0.036	

【研究 2】 アフリカツメガエル卵母細胞実験系

GIRK1/GIRK3 ヘテロメリックチャンネルも、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た。エタノール濃度 1000 mM および 3000 mM において、GIRK1/GIRK3(1339T) ヘテロメリックチャンネルは、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。

【研究 3】 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. 4)。

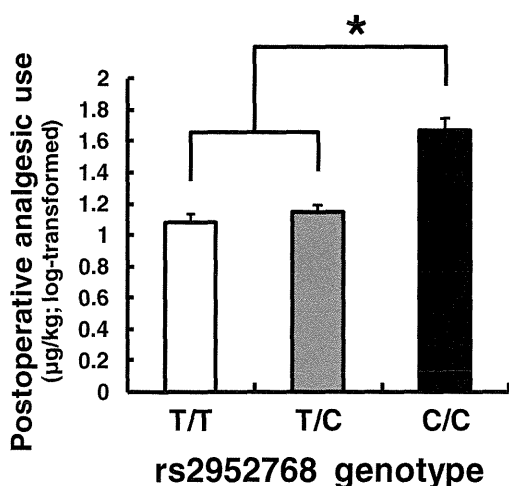


Fig. 4. 遺伝子型ごとの術後 24 時間鎮痛薬必要量 (下顎枝矢状分割術対象者);

*, 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. 5)。

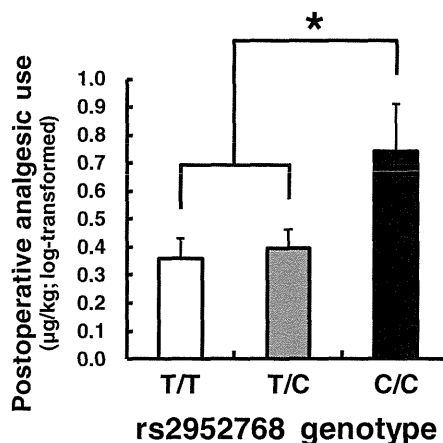


Fig. 5. 遺伝子型ごとの術後 24 時間鎮痛薬必要量 (開腹手術患者); *, $P < 0.05$.

【研究 4】 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. 6)。

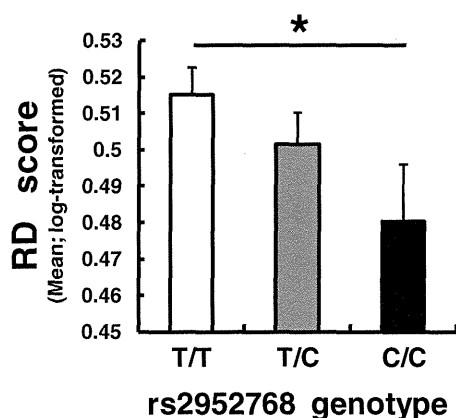


Fig. 6. 遺伝子型ごとの報酬依存 (RD) スコア (ボランティア健康者); *, $P < 0.05$.

【研究 5】 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* (*FAM119A*) 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. 7)。

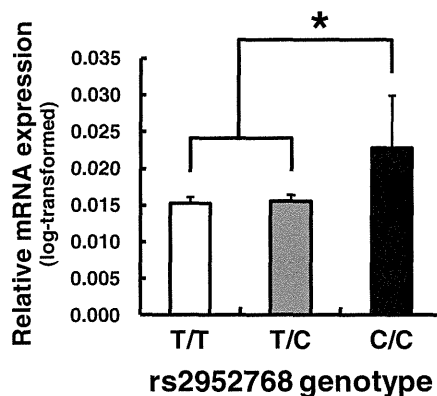


Fig. 7. 遺伝子型ごとの mRNA 発現量 (死後脳組織サンプル); *, $P < 0.05$.

【研究 6】 再飲酒リスク評価尺度のフランス語版の作成

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

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

本尺度は、日、英、仏、中、韓、インドネシア、ペルシャ、ウルドゥの言語のバージョンが作成され、国内外で活用されるようになった。

【研究 7】 GIRK チャネル阻害能を持つ処方薬がアルコール依存の断酒率および再使用リスクに与える影響

2 要因分散分析 (群 [2] × 時間 [2]) の結果、断酒率については有意傾向で群の主効果が検出され、GIRK 群は Non-GIRK 群より

も高い傾向が認められ、Time 1 における断酒率は GIRK 群で Non-GIRK 群よりも低い傾向が見られた (Fig. 8)。また、ARRS の下位因子である「酒害認識の欠如」については有意な交互作用が認められ、単純主効果検定の結果、GIRK 群では Time 1 から Time 2 にかけて減少し、Non-GIRK 群では上昇する傾向が見られた (Fig. 9)。

【研究 8】GIRK チャンネル阻害能を持つ処方薬がアルコール依存の再使用リスクに与える影響

2 要因分散分析 (群 [2]×時間 [2]) の結果、ARRS の下位因子である「アルコールへのポジティブ期待」について有意な交互作用が認められた。単純主効果検定の結果、GIRK 群のみにおいて Time 1 の値より Time 2 の値のほうが有意に低下していたが、Time 1 において GIRK 群の値は Non-GIRK 群の値よりも有意に高かった (Fig. 10)。そこで Non-GIRK 群を「アルコールへのポジティブ期待」高得点群・低得点群に分けて、GIRK 群との 3 群で比較したところ、同様に有意な交互作用が認められた。単純主効果検定の結果、GIRK 群のみにおいて Time 1 の値より Time 2 の値のほうが有意に低下していた (Fig. 11)。

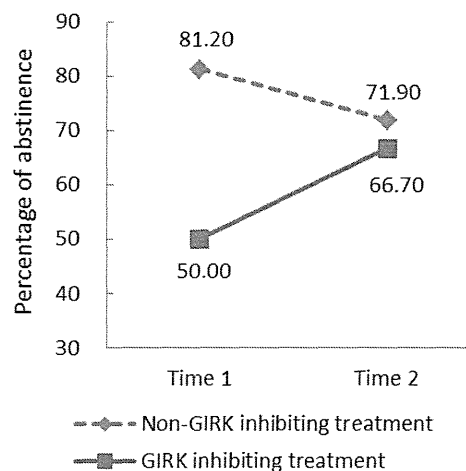


Fig. 8. GIRK 群および Non-GIRK 群における断酒率の変化 (外来患者)

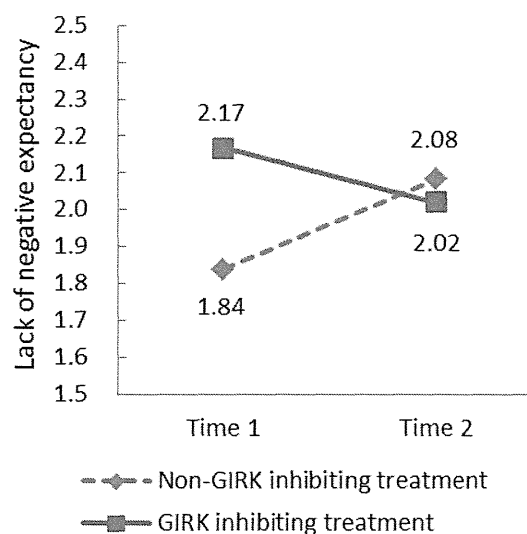


Fig. 9. GIRK 群および Non-GIRK 群における酒害認識の欠如の変化 (外来患者)

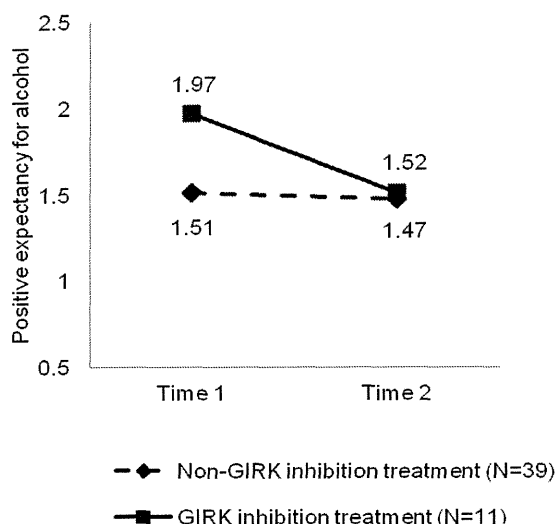


Fig. 10. GIRK 群および Non-GIRK 群におけるアルコールへのポジティブ期待の変化（入院患者）

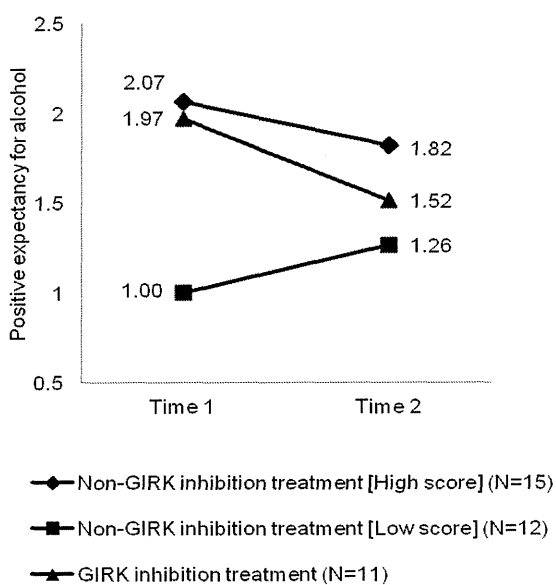


Fig. 11. GIRK 群と Non-GIRK 群高得点群および低得点群におけるアルコールへのポジティブ期待の変化（入院患者）

【研究 9】 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. 12)。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。

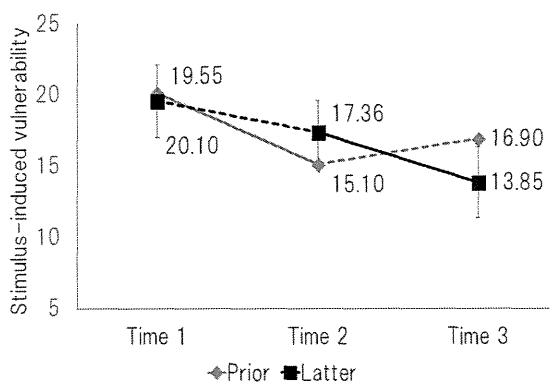


Fig. 12. イフェンプロジル投与による刺激脆弱性の変化

D. 考察

研究 1 において、GIRK チャネルサブユニットの遺伝子多型が覚せい剤依存脆弱性と関連することが示唆された。また、研究 2 において、エタノールに対する感受性が異なることから、GIRK3C1339T 多型は機能的な多型であると考えられる。

研究 3 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 4 においてこの多型の C アレルの保有者は、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 5 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 3 および研究 4 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 6 において、ARRS および SRRS の外国語版が多数作成され始めており、日、英、仏、中、韓、インドネシア、ペルシャ、ウルドゥの言語のバージョンが作成され、世界で広く活用されるようになった。また、法務機関においても SRRS が広く使用され始めており、再使用リスクを、機関をまたいで連続的にモニターすることが可能になりつつある。

研究 7 において通院中のアルコール依存患者の酒害認識の欠如が GIRK チャネル阻害能を持つ処方薬によって改善する可能性が示された。さらに研究 7 よりも環境要因

や処方の開始時期が統制された研究 8 の入院患者における検討では、GIRK チャネル阻害能を持つ処方薬がアルコールへのポジティブ期待を低下させる可能性が示唆された。これらのことから、再使用リスクの中の重要な構成要素である飲酒に対する認識に対して GIRK チャネル阻害能を持つ処方薬が影響を与えると推測される。本研究では明確に示されなかったが、飲酒に対する認識が改善されることを介して長期的には再飲酒率を下げしていく可能性も考えられる。

研究 9 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。上記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 9 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

GIRK チャネル遺伝子多型 (GIRK3C1339T) が覚せい剤依存および覚せい剤精神病発症脆弱性と関連する可能性が示唆された。また、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。

さらに、SRRS および ARRS の国内外での普及が順調に進んでおり、依存症再発リスクの評価システムが構築されつつある。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、2つの後方視的研究に加え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. 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.
6. Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K (2004) Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels by various antidepressant drugs. *Neuropsychopharmacology*, 29: 1841-1851.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K (2006) Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels by ifenprodil. *Neuropsychopharmacology*, 31: 516-524.
11. 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.

12. 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.

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, Ujjike 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 beta₁-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. Berrocoso E, Ikeda K, Sora I, Uhl GR, Sánchez-Blázquez P, Mico JA (2012) Active behaviours produced by antidepressants and opioids in the mouse tail suspension test. *Int J Neuropsychopharmacol* 5:1-12.

10. Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K (2011) Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels by different classes of antidepressants. *PLoS ONE* 6:e28208.
11. Sugaya N, Haraguchi A, Ogai Y, Senoo E, Higuchi S, Umeno M, Aikawa Y, Ikeda K (2011) Family dysfunction differentially affects alcohol dependence and drug dependence: a view from the Addiction Severity Index in Japan. *Int J Environ Res Public Health* 8: 3922-3937.
12. Fukuda K, Hayashida M, Ikeda K, Koukita Y, Ichinohe T, Kaneko Y (2011) Diversity of opioid requirements for postoperative pain control following oral surgery - Is it affected by polymorphism of the mu-opioid receptor? *Anesth Prog* 57:145-149.
13. Han W, Takamatsu Y, Yamamoto H, Kasai S, Endo S, Shirao T, Kojima N, Ikeda K (2011) Inhibitory role of inducible cAMP early repressor (ICER) in methamphetamine-induced locomotor sensitization. *PLoS ONE* 6:e21637.
14. Ide S, Minami M, Uhl GR, Satoh M, Sora I, Ikeda K (2011) (-)-Pentazocine induces visceral chemical antinociception, but not thermal, mechanical, or somatic chemical antinociception, in mu-opioid receptor knockout mice. *Mol Pain* 7:23.
15. Aoki J, Iwahashi K, Ishigooka J, Ikeda K (2011) Association study on catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met gene polymorphism and NEO-FFI. *Psychiatry Res* 187:312-313.
16. Kobayashi T, Nishizawa D, Ikeda K (2011) Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels by phencyclidine. *Curr Neuropharmacol* 9(1):244-246.
17. Takamatsu Y, Yamamoto H, Hagino Y, Markou A, Ikeda K (2011) The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine, but not fluvoxamine, decreases methamphetamine conditioned place preference in mice. *Curr Neuropharmacol* 9(1):68-72.
18. Hagino Y, Takamatsu Y, Yamamoto H, Iwamura T, Murphy DL, Uhl GR, Sora I, Ikeda K (2011) Effects of MDMA on extracellular dopamine and serotonin levels in mice lacking dopamine and/or serotonin transporters. *Curr Neuropharmacol* 9(1):91-95.
19. Takamatsu Y, Shiotsuki H, Kasai S, Iwamura T, Hattori N, Ikeda K (2011) Enhanced hyperthermia induced by MDMA in parkin knockout mice. *Curr Neuropharmacol* 9(1):96-99.
20. Nishizawa D, Gajya N, Ikeda K (2011) Identification of selective agonists and antagonists to G protein-activated inwardly rectifying potassium channels: candidate medicines for drug dependence and pain. *Curr Neuropharmacol* 9(1):113-117.
21. Kasai S, Yamamoto H, Kamegaya E, Uhl GR, Sora I, Watanabe M, Ikeda K (2011) Quantitative detection of mu opioid receptor: Western blot analyses using mu opioid receptor knockout mice. *Curr Neuropharmacol* 9(1):219-222.
22. Yamamoto H, Takamatsu Y, Imai K, Kamegaya E, Hagino Y, Watanabe M, Yamamoto T, Sora I, Koga H, Ikeda K

- (2011) MOP reduction during long-term methamphetamine withdrawal was restored by chronic post-treatment with fluoxetine. *Curr Neuropharmacol* 9(1):73-78.
23. Hagino Y, Kasai S, Han W, Yamamoto H, Nabeshima T, Mishina M, Ikeda K (2010) Essential role of NMDA receptor channel epsilon4 subunit (GluN2D) in the effects of phencyclidine, but not methamphetamine. *PLoS ONE* 5:e13722.
 24. Ide S, Fujiwara S, Fujiwara M, Sora I, Ikeda K, Minami M, Uhl GR, Ishihara K (2010) Antidepressant-like effect of venlafaxine is abolished in mu-opioid receptor-knockout mice. *J Pharmacol Sci* 114:107-110.
 25. Narita M, Matsushima Y, Niikura K, Narita M, Takagi S, Nakahara K, Kurahashi K, Abe M, Saeki M, Asato M, Imai S, Ikeda K, Kuzumaki N, Suzuki T (2010) Implication of dopaminergic projection from the ventral tegmental area to the anterior cingulate cortex in mu-opioid-induced place preference. *Addict Biol* 15:434-447.
 26. Aoki J, Ikeda K, Murayama O, Yoshihara E, Ogai Y, Iwahashi K (2010) The association between personality, pain threshold and a single nucleotide polymorphism (rs3813034) in the 3'-untranslated region of the serotonin transporter gene (SLC6A4). *J Clin Neurosci* 17:574-578.
 27. Shiotsuki H, Yoshimi K, Shimo Y, Funayama M, Takamatsu Y, Ikeda K, Takahashi R, Kitazawa S, Hattori N (2010) A rotarod test for evaluation of motor skill learning. *J Neurosci Methods* 189:180-185.
 28. Aoki J, Hayashida M, Tagami M, Nagashima M, Fukuda K, Nishizawa D, Ogai Y, Kasai S, Ikeda K, Iwahashi K (2010) Association between 5-hydroxytryptamine 2A receptor gene polymorphism and postoperative analgesic requirements after major abdominal surgery. *Neurosci Lett* 479:40-43.
 29. Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K (2010) Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels by the selective norepinephrine reuptake inhibitors atomoxetine and reboxetine. *Neuropsychopharmacology* 35:1560-1569.
 30. Ide S, Sora I, Ikeda K, Minami M, Uhl GR, Ishihara K (2010) Reduced emotional and corticosterone responses to stress in mu-opioid receptor knockout mice. *Neuropharmacol* 58:241-247.
 31. 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.
 32. 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. Kasai S, Ikeda K (2011) Pharmacogenomics of the human mu-opioid receptor. *Pharmacogenomics* 12:1305-1320.
 2. Ogai Y, Hori T, Haraguchi A, Asukai N, Senoo E, Ikeda K (2011) Influence of GIRK

- channel inhibition on alcohol abstinence and relapse risk in Japanese alcohol-dependent outpatients. 日本神経精神薬理学雑誌 31:95-96.
3. Han W, Takamatsu Y, Kasai S, Endo S, Shirao T, Kojima N, Ikeda K (2011) Reduced locomotor sensitization induced by methamphetamine and altered gene expression in ICER overexpressing mice. 日本神経精神薬理学雑誌 31:79-80.
 4. Sora I, Li B, Igari M, Hall FS, Ikeda K (2010) Transgenic mice in the study of drug addiction and the effects of psychostimulant drugs. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1187:218-246.
 5. 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.
 6. 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— μ -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.
 7. 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— μ -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.
 8. 井手聡一郎, 南雅文, 池田和隆 (2012) 痛み感受性の遺伝的要因. *ペインクリニック* 33(1):67-74.
 9. 池田和隆 (2011) 脳内報酬系の分子メカニズム. 日本神経精神薬理学雑誌 31:263-266.
 10. 菅谷渚, 池田和隆 (2011) 報酬系における GIRK チャネルの役割. 日本生物学的精神医学会誌 22(4):263-268.
 11. 池田和隆 (2011) 依存性薬物作用の解明が拓く新しい精神医学. 精神医学 53(12):1189-1194.
 12. 笠井慎也, 韓文華, 畑春美, 高松幸雄, 萩野洋子, 城石俊彦, 小出剛, 池田和隆 (2011) 野生由来近交系マウス系統における *Oprm1* 遺伝子多型とモルヒネ感受性の関連性. 日本神経精神薬理学雑誌 31:87-88.
 13. 小林徹, 池田和隆 (2010) GIRK チャネル. 生体の科学 61(5):416-417.
 14. 山本秀子, 萩野洋子, 池田和隆 (2010) MDMA などの違法薬物の依存形成機序. 医薬ジャーナル 46(7):95-98.
- 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. Ide S, Minami M, Sora I, Ikeda K (2010) Combination of cell culture assays and knockout mouse analyses for the study of opioid partial agonism. In: *Methods in Molecular Biology* (Arpad Szallasi, ed), pp363-374. Totowa: The humana press Inc.
 3. Nishizawa D, Hayashida M, Nagashima M, Koga H, Ikeda K (2010) Genetic polymorphisms and human sensitivity to opioid analgesics. In: *Methods in Molecular Biology* (Arpad Szallasi, ed), pp395-420. Totowa: The humana press Inc.