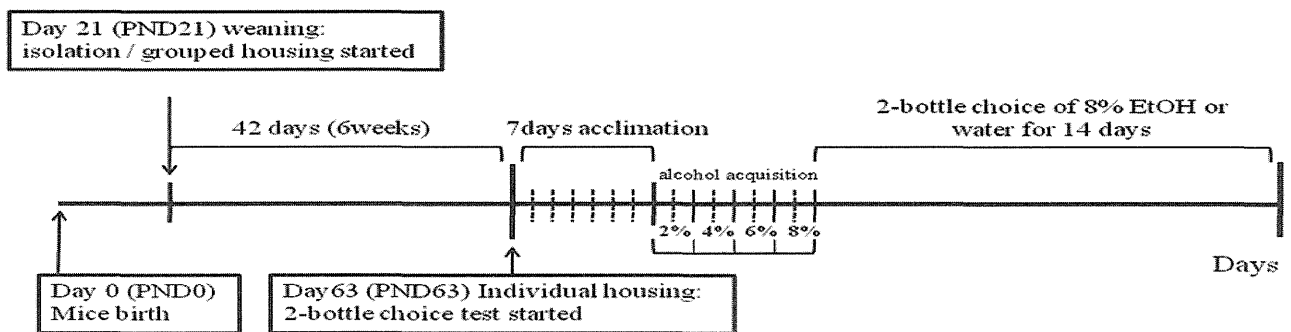


3) 心理社会的ストレス

離乳後(生後3週間)のマウスを同胞マウスと隔離し単独にて飼育し、社会的隔離ストレスを6週間、負荷した。多頭飼いマウスは1ケージ(28x17x15cm³)に3~5匹で飼育したのに対して、単頭飼いマウスは同じ大きさのケージに1匹で飼育した。grouped-housed (集団飼育)は生後3週間で親から引き離し、同腹仔3~5匹での集団飼育を42日間行った。isolated-housed (単頭飼育)は生後3週間で親から引き離し、42日間の単頭飼育を行った。



4) 二瓶選択実験

拘束ストレスあるいは社会的隔離ストレス負荷後、二瓶選択実験を実施した。15mlのガラス瓶に8%エタノールあるいは水を入れ、14日間の飲水量を測定した。嗜好性を避けるため水とエタノールを日毎に差し替えた。飲水量と同時に、摂餌量と体重も同じ時間に毎日測定した。



C. 研究結果

1. 拘束ストレス

雌性 MOR KO マウスでは、アルコール摂取量はストレス負荷の有無に関わらず雌性野生型マウスと比較して少ない傾向が見られた。ストレス負荷時では雌性野生型マウスにおいてアルコール摂取量が有意に低値であった (Fig. 1a)。飲水量は雌性野生型マウスにおいて、ストレス負荷により増加傾向にあった。一方で雌性 MOR KO マウスにおいて、飲水量はストレス負荷の有無で変化がないが、雌性野生型マウスに比べ雌性 MOR KO マウスでは飲水量は高かった (Fig.1b)。

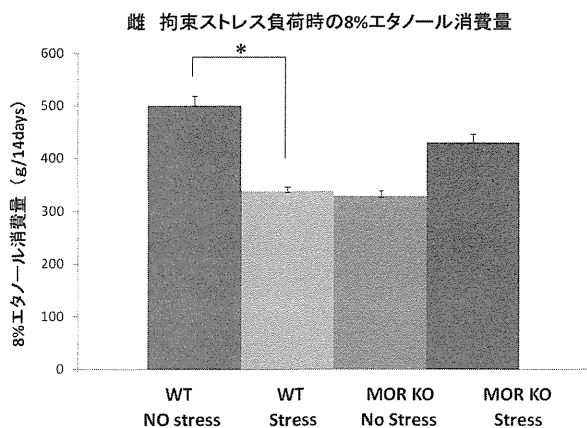


Fig.1: a) 雌性野生型マウスおよび **MOR KO** マウスにおける拘束ストレス負荷時のエタノール消費量

雌性野生型マウス(n=17)、MOR KO マウス (n=17)

*, $p < 0.05$ 。

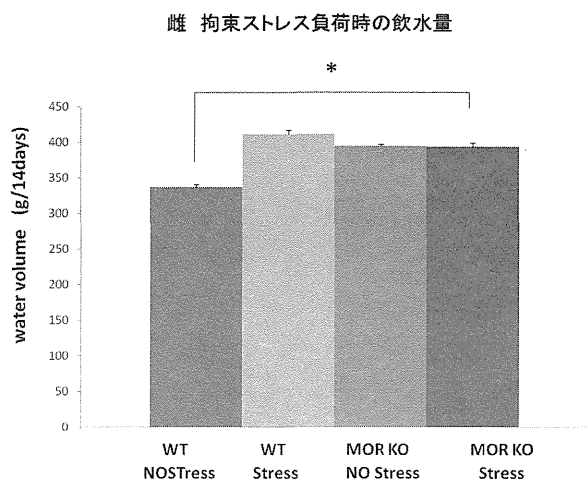


Fig.1: b) 雌性野生型マウスおよび **MOR KO** マウスにおける拘束ストレス負荷時の飲水量

雌の野生型マウス(n=17)、MOR KO マウス (n=17)。*, $p < 0.05$ 。

2. 社会的隔離ストレス

集団飼育下において、雄性 MOR KO マウスは雄性野生型マウスと比較してアルコール摂取量が有意に低値であった(Fig.2a)。社会的隔離ストレ

ス負荷により雄性 MOR KO マウスでは集団飼育条件に比較してアルコール摂取量が有意に高値であった(Fig.2a)。雄性とは逆に雌性 MOR KO マウスでは社会的隔離ストレス負荷がないとアルコール摂取量が有意に高値であった(Fig.3a)。

一方で、野生型マウスでは性別に関わらずストレス負荷の有無によるアルコール摂取量の変化はなかった(Fig.2a&3a)。実験初日から終日、雌は雄よりアルコールの消費量が高いという結果が得られた。(Fig.2b&3b, Table.1)。社会的隔離ストレス負荷時の MOR KO マウスにおけるアルコール摂取量に性差はなかった(Table.1)。

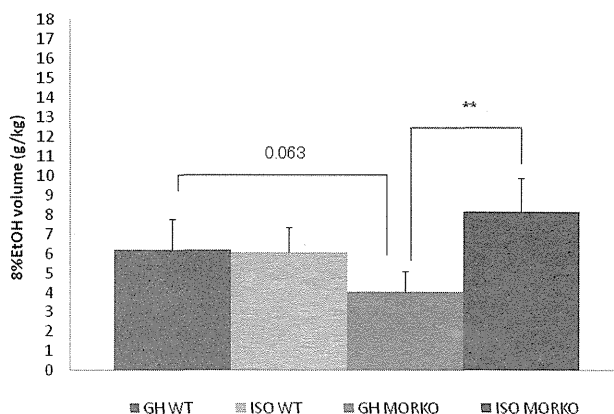
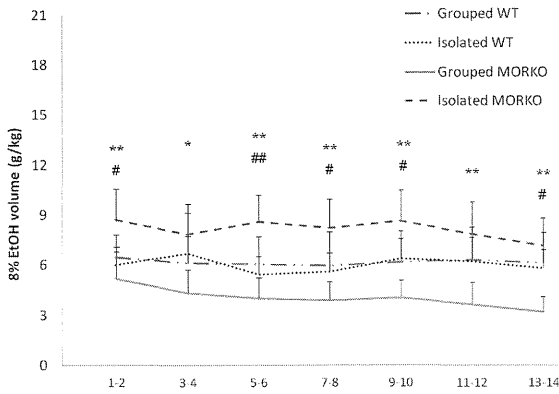


Fig.2:a) 雄性野生型マウスおよび **MOR KO** マウスにおける社会的隔離ストレス負荷時の8%エタノール消費量 (gram/kilogram BW) 雄性集団飼育野生型マウス(n=15)、単独飼育野生型マウス(n=10) 集団飼育 MOR KO マウス(n=10)、単独飼育 MOR KO マウス(n=10)。*, $p < 0.05$, **, $p < 0.01$ 。



2b) 14 日間のタイムコース: 雄性野生型マウスおよび MOR KO マウスにおける社会的隔離ストレス負荷時の 8%エタノール消費量 *p < 0.05, **p < 0.01、ストレス間で比較。#p < 0.05, ##p < 0.01、遺伝子型間で比較。

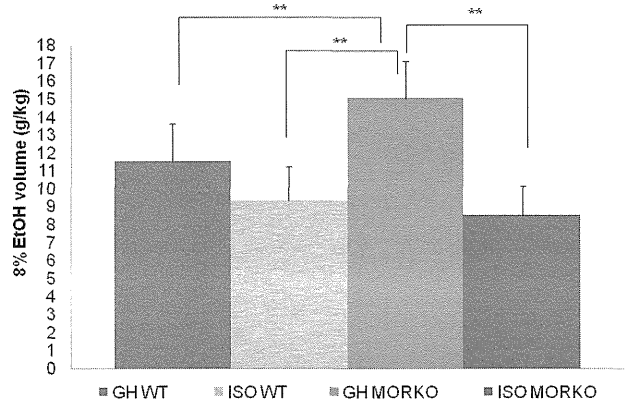
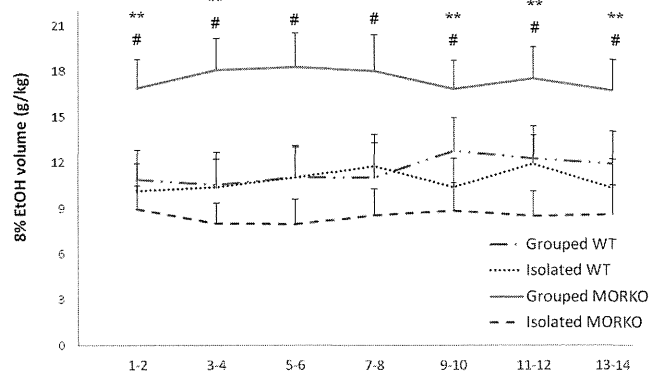


Fig.3:a) 雌性野生型マウスおよび MOR KO マウスにおける社会的隔離ストレス負荷時の 8%エタノール消費量 (gram/kilogram BW) 雌性集団飼育野生型マウス(n=10)、単独飼育野生型マウス(n=10)集団飼育 MOR KO マウス(n=8)、単独飼育 MOR KO マウス(n=6)。*p < 0.05, **p < 0.01。



3b) 14 日間のタイムコース: 雌性野生型マウスおよび MOR KO マウスにおける社会的隔離ストレス負荷時の 8%エタノール消費量 *p < 0.05, **p < 0.01、ストレス間で比較。#p < 0.05, ##p < 0.01、遺伝子型間で比較。

Table 1

Table.1 性差によるエタノール消費量

Genotype of mice	Group-housed conditions		Social-isolation conditions	
	Male	Female	Male	Female
WT mice	6.18 ± 1.60	11.51 ± 2.14**	6.03 ± 1.32	9.35 ± 1.90*
MOR KO mice	4.04 ± 1.04	15.03 ± 2.06**	8.14 ± 1.74	8.51 ± 1.68

Values are given as mean ± standard error of the mean.

*Significant post hoc difference using Bonferroni corrections, male vs female, *p<0.05

**p<0.01

Table.2 飲水量

Genotype of mice	Group-housed conditions		Social-isolation conditions	
	Male	Female	Male	Female
WT mice	11.71 ± 1.87	11.43 ± 2.15	12.26 ± 1.68	10.60 ± 1.98
MOR KO mice	16.42 ± 2.02*#	10.77 ± 2.19	10.91 ± 2.06	14.34 ± 2.46

Values are given as mean ± standard error of the mean.

*Significant post hoc difference using Bonferroni corrections, male GH vs ISO, p<0.05.

#Significant post hoc difference using Bonferroni corrections, male WT vs MOR, p<0.05.

Table.3 摂餌量

Genotype of mice	Group-housed conditions		Social-isolation conditions	
	Male	Female	Male	Female
WT mice	4.49 ± 0.32	4.47 ± 0.39	4.56 ± 0.33	4.28 ± 0.42
MOR KO mice	4.50 ± 0.30	3.63 ± 0.23	3.92 ± 0.25	4.23 ± 0.45

Values are given as mean ± standard error of the mean.

Table.4 体重

Genotype of mice	Group-housed conditions		Social-isolation conditions	
	Male	Female	Male	Female
WT mice	25.26 ± 1.26*	21.77 ± 0.87	25.70 ± 0.92*	22.11 ± 1.13
MOR KO mice	26.40 ± 1.71*	21.11 ± 1.13	26.77 ± 1.84*	23.27 ± 1.11

Values are given as mean ± standard error of the mean.

*Significant post hoc difference using Bonferroni corrections, male vs female. *p<0.05

D. 考察

今回の拘束ストレス実験の結果より、雌性野生型マウスでは拘束ストレス負荷時によりアルコール摂取量が減少したため、今回の条件下においては依存よりもむしろ嫌悪形成に対して寄与した可能性が考えられる。このことはラットで行われた先行研究結果と一致している(Haleem, 1996; Chester, 2004)。一方、MOR KO マウスでは拘束ストレス負荷時におけるアルコール摂取量に変化は見られなかった。このことは拘束ストレスなどの身体ストレス負荷時において、MOR の欠損によりアルコールに対する嫌悪形成が減弱している可能性を示唆し、アルコールに対する行動パターンの変化に MOR が関与する可能性が考えられる。

大規模災害ストレスでは災害による直接の身体ストレスよりも社会孤立などの中長期にわたる心理社会ストレスが主体となると考えられる。集団飼育した雄性 MOR KO マウスは野生型マウスよりもアルコール摂取量が有意に低値であった結果は、オピオイド受容体への拮抗作用を有する薬剤がアルコール依存症の治療薬として用いられていることと矛盾はなく、薬剤奏功機序の解明に寄与する可能性がある。一方で単独飼育の社会的隔離ストレス負荷によって雄性 MOR KO マウスでアルコール摂取量が有意に高値であった結果は、社会的隔離ストレスがアルコールに対する行動パターンの変化に与える影響における MOR の関与を示唆するとともに、オピオイド受容体への拮抗作用を社会的隔離ストレス負荷が上回った可能性も考えられる。加えて、雌性 MOR KO マウスでは雄とは逆に心理社会ストレスが無くともアルコール摂取量が有意に高値であったため、アルコール摂取量の変化に性差があったことを示した。このことから雌雄の違いにより心理社会ストレス負荷の効果が異なることが考えられた。雌性集団飼育 MOR KO マウスにおいてアルコール摂取量が単頭飼育マウスに比べ高いのは、離乳直後の早い時期での隔離よりも、測定が始まる時期（ヒトの思春期に当たる時期）の隔離飼育がストレスとして雌性 MOR KO マウスに影響した可能性が考えられる。

E. 結論

ストレスは薬物依存の発症のみならず再燃の脆弱性に関わっていることが知られている(Sinha, 2001)。今後、アルコール依存への罹患リスク、情動障害や生体の機能障害に関連した精神疾患や遺伝子背景としての性差、ストレスがもたらす生体機能への影響とその性差におけるメカニズムにおける MOR の機能的な役割を詳細に研究し、得られた知見を臨床研究につなげることで未充足な医療ニーズへの対応に結び付くと考えられる。

本研究では、ストレスとアルコール依存に対するオピオイド神経伝達の機能的役割の解析研究として MOR の機能を確認したが、他のオピオイド受容体(δ 、

κ 受容体)に関してもストレス反応との関連を示唆する報告があり、これらの受容体の機能解析もストレス関連疾患やアルコール依存の病態解明に重要であると考えられる。

[参考文献]

15. Chester JA, Blöse A M, Zweifel M, Froehlich J C 2004. Effects of stress on alcohol consumption in rats selectively bred for high or low alcohol drinking. *Alcohol Clin Exp Res*, 28: 385-393.
16. Haleem DJ. 1996. Adaptation to repeated restraint stress in rats: failure of ethanol-treated rats to adapt in the stress schedule. *Alcohol Alcohol*, 31: 471-477.
17. Hall FS, Sora I, Uhl GR. 2001. Ethanol consumption and reward are decreased in mu-opiate receptor knockout mice. *Psychopharmacology (Berl)* 154:43-9
18. Komatsu H, Ohara A, Sasaki K, Abe H, Hattori H, et al. 2011. Decreased response to social defeat stress in mu-opioid-receptor knockout mice. *Pharmacol Biochem Behav* 99:676-82
19. Mansour A, Fox CA, Burke S, Meng F, Thompson RC, et al. 1994a. Mu, delta, and kappa opioid receptor mRNA expression in the rat CNS: an in situ hybridization study. *J Comp Neurol* 350:412-38
20. Mansour A, Fox CA, Thompson RC, Akil H, Watson SJ. 1994b. mu-Opioid receptor mRNA expression in the rat CNS: comparison to mu-receptor binding. *Brain Res* 643:245-65
21. Sinha R. 2001. How does stress increase risk of drug abuse and relapse? *Psychopharmacology(Berl)*158:343-59.
22. Sora I, Funada M, Uhl GR. 1997. The mu-opioid receptor is necessary for [D-Pen2,D-Pen5]enkephalin-induced analgesia. *Eur J Pharmacol* 324:R1-2

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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. 189-210 (2013)
2. 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)
3. Berrocoso E, Ikeda K, Sora I, Uhl GR,

- Sánchez-Blázquez P, Mico JA. Active behaviours produced by antidepressants and opioids in the mouse tail suspension test. **Int J Neuropsychopharmacol** 16(1): 151-62 (2013)
4. 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** 432(3):526-532 (2013)
 5. Yamashita M, Sakakibara Y, Hall F, Numachi Y, Yoshida, S, Kobayashi H, Uchiumi O, Uhl GR, Kasahara Y, Sora I. Impaired cliff avoidance reaction in dopamine transporter knockout mice. **Psychopharmacology** 227(4):741-749 (2013)
 6. Ikeda M, Okahisa Y, Aleksic B, Won M, Kondo N, Naruse N, Aoyama-Uehara K, Sora I, Iyo M, Hashimoto R, Kawamura Y, Nishida N, Miyagawa T, Takeda M, Sasaki T, Tokunaga K, Ozaki N, Ujike H, Iwata N. Evidence for shared genetic risk between methamphetamine-induced psychosis and schizophrenia. **Neuropsychopharmacology** 38: 1864-1870 (2013)
 7. Hayashizaki S, Hirai S, Ito Y, Honda Y, Arime Y, Sora I, Okado H, Kodama T, Takada M. Methamphetamine increases locomotion and dopamine transporter activity in dopamine d5 receptor-deficient mice. **PLoS One** 8(10): e75975 (2013)
 8. Hall FS, Itokawa K, Schmitt A, Moessner R, Sora I, Lesch KP, Uhl GR. Decreased vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) and dopamine transporter (DAT) function in knockout mice affects aging of dopaminergic systems. **Neuropharmacology** 76 PartA:146-155 (2014)
 9. 曾良一郎、岡崎賢志、笹田徹. (第 I 部)物質使用障害とアディクションの生物学中毒性精神病の生物学. **精神科治療学** 28 (増刊号)「物質使用障害とアディクション 臨床ハンドブック」; 31 - 34 (2013)
 10. Kudo T, Konno K, Uchigashima M, Yanagawa Y, Sora I, Minami M, Watanabe M. GABAergic neurons in the ventral tegmental area receive dual GABA/enkephalin-mediated inhibitory inputs from the bed nucleus of the stria terminalis. **Eur J Neurosci in press**

2. 学会発表

国際学会

1. Moriya Y, Kasahara Y, Hagino Y, Hall FS, Hen R, Ikeda K, Uhl GR, Sora I. Methamphetamine induced changes of monoamine neurotransmission in 5-HT1B KO mice. 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto [2013/6/23-27]
2. Sasaki K, Sumiyoshi A, Nonaka H, Hall F.S., Uhl G.R., Watanabe M, Kasahara Y, Ikeda K, Kasashima R, Sora I. Increased regional gray matter volume in μ -opioid receptor knockout mice as determined by mri-voxel-based morphometry. International Narcotics Research Conference (INRC) 2013, Cairns, Australia [2013/7/14-19]
3. Sora I. Genetic vulnerability of drug addiction. In Symposium 4: Japanese Society for Neuroscience of Dependence. CINP Special Congress on Addiction, Kuala Lumpur [2013/10/2]

国内学会

1. 曾良一郎. 薬物依存の病態機序と向精神薬の依存リスク. 第 2 回日本精神科医学会学術大会 大宮 [2013/11/15]

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

違法ドラッグ等、薬物依存のトレンドを踏まえた病態の解明と診断・治療法の開発に関する研究

分担研究者

成瀬暢也 埼玉県立精神医療センター

研究協力者

田中朋子 埼玉県立精神医療センター

合川勇三 埼玉県立精神医療センター

小川嘉恵 埼玉県立精神医療センター

深井美里 埼玉県立精神医療センター

岸 達也 埼玉県立精神医療センター

山神智子 埼玉県立精神保健福祉センター

研究要旨

本研究では、依存症専門医療機関において、薬物依存のトレンドを踏まえた病態である違法ドラッグ（いわゆる脱法ドラッグ）依存症及び処方薬（睡眠薬・抗不安薬）依存症の診断を適切に行い、有効で現実的な認知行動療法プログラムを開発して、その効果判定を行うことを目的とする。平成23年6月～平成26年4月までに、研究分担者が直接診察した新規薬物関連患者は303名であり、内訳は覚せい剤138名（45.5%）、脱法ドラッグ103名（34.0%）、向精神薬38名（12.5%）、有機溶剤11名（3.6%）、鎮咳剤5名（1.7%）、鎮痛剤4名（1.3%）などであった。さらに、平成22年4月～平成25年10月までに当センター救急病棟に入院となった物質関連障害患者は135名で全入院患者の17.5%であった。その内訳は、覚せい剤53名（39.3%）、アルコール38名（28.1%）、脱法ドラッグ17名（12.6%）、有機溶剤13名（9.6%）、向精神薬11名（8.1%）であった。初年度は、違法ドラッグ依存症および処方薬依存症患者に対する理解を深め適切な治療的対応ができるための小冊子、および依存症治療の基礎となる治療的対応に関する小冊子を作製した。次年度は、これに加え、これまで薬物依存症全般に対して実際に治療的介入を行ってきたワークブックなどの治療介入ツールを組み合わせた、有効な認知行動療法プログラムを具体化し、有効性評価を行う。

A. 研究目的

本研究では、依存症専門医療機関において、薬物依存のトレンドを踏まえた病態である違法ドラッグ（いわゆる脱法ドラッグ）依存症及び処方薬（睡眠薬・抗不安薬）依存症の診断を適切に行い、有効で現実的な認知行動療法プログラムを開発して、その効果判定を行うことを目的とする。

当センターにおいて、平成20年より実施している薬物依存症全般に対する週1回9ヵ月間の外来集団認知行動療法「LIFE」において、有効性評価を行っているが、覚せい剤依存症を主体としたものでk1k。違法ドラッグ、処方薬などの依存症に対する認知行動療法の独自のモデルを開発し有効性を証明することができれば、わが国における初めてのトレンドを踏まえた依存症治療の標準モデルとして提供できる。

B. 研究方法

本研究の対象は、依存症専門病棟をもつ埼玉県立精神医療センターを受診する患者で、DSM-IV-TRの「物質依存」の診断を満たす違法ドラッグ依存症、処方薬依存症患者である。

対象者について、プログラム登録時に精神病性障害と物質使用障害に関する評価を行い、介入開始後3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月終了時、終了後3ヶ月の時点で、薬物再使用の有無、治療継続性、自助グループ参加状況などを評価する。また、プログラムへの参加をしない患者を対照群とし比較評価する。

（倫理面への配慮）

上記、有効性評価に関する研究については、埼玉県立精神医療センター・埼玉県立精神保健福祉センター倫理委員会の承認を得ている。承認に際しては、個人情報秘密保持、人権擁護上の配慮、非侵襲性の遵守を守り、被験者からは説明に基づいた同意書をとることを前提として、関連倫理指針に従うことを明示し、体制を整えている。

C. 研究結果

平成23年6月～平成26年3月までに、研究分担者が直接診察した新規薬物関連患者は303名であり、内訳は覚せい剤138名(45.5%)、脱法ドラッグ103名(34.0%)、向精神薬38名(12.5%)、有機溶剤11名(3.6%)、鎮咳剤5名(1.7%)、鎮痛剤4名(1.3%)などであった。さらに、平成22年4月～平成25年10月までに当センター救急病棟に入院となった物質関連障害患者は135名で全入院患者の17.5%であった。その内訳は、覚せい剤53名(39.3%)、アルコール38名(28.1%)、脱法ドラッグ17名(12.6%)、有機溶剤13名(9.6%)、向精神薬11名(8.1%)であった。

初年度は、違法ドラッグ依存症および処方薬依存症患者に対する理解を深め適切な対応ができるための小冊子、および依存症治療の基礎となる治療的対応に関する小冊子を作製した。これら3点の成果物については別途提出する。臨床の各場面において、その用途に応じて他の既存の薬物依存症介入ツールと組み合わせて活用することで、有効な治療的介入を実施しやすくなることが予想される。専門家や経験が豊富でなくても、薬物依存症とくに対応が難しいとされる違法ドラッグや処方薬(向精神薬)の治療を提供できる。初年度は、これらツールの開発を実施したものであり、次年度はこれらを使った有効性評価の段階に移る予定である。

D. 健康危険情報

特記すべき事項は認めない。

E. 研究発表

1. 論文発表

1) 成瀬暢也：精神科救急の最新知識 II. 症候・精神疾患に対する対応 薬物乱用・依存. 臨床精神医学 43(5):729-735, 2014

2. 学会発表

- 1) 成瀬暢也：「薬物依存症専門外来における脱法ドラッグ使用障害患者の臨床的特徴と治療」第10回日本司法精神医学会(5/16-17, 那覇)
- 2) 成瀬暢也：「埼玉県立精神医療センター依存症専門病棟における脱法ドラッグ使用障害入院患者の推移」第10回日本司法精神医学会(5/16-17, 那覇)
- 3) 成瀬暢也：「薬物依存症外来からみた脱法ドラッグ患者の臨床的特徴と問題点」平成25年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会(10/3-5, 岡山)
- 4) 成瀬暢也：「当事者中心の薬物依存症治療～『ようこそ外来』と『ごほうび療法』の提案～」第110回日本精神神経学会(6/26-28, 横浜)
- 5) 成瀬暢也：「脱法ドラッグ使用障害患者の臨床的特徴と治療～薬物依存症専門外来からの報告～」第110回日本精神神経学会(6/26-28, 横浜)
- 6) 成瀬暢也：「精神科救急病棟における薬物依存症治療の標準化に向けて～治療パッケージの導入～」第110回日本精神神経学会(6/26-28, 横浜)

F. 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

G. 本研究による成果物

1. 薬物依存症の理解と治療的対応
「薬物依存症」の理解と治療的対応のためのハンドブック第1版(B5全47ページ)
2. 脱法ドラッグ問題の理解と対応
「脱法ドラッグ」の理解と治療的対応のためのハンドブック第1版(B5全27ページ)
3. 処方薬問題の理解と対応
「処方薬乱用・依存」の理解と治療的対応のためのハンドブック第1版(B5全27ページ)

以上

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
鈴木 勉	トワイクロス先生のがん緩和ケア処方薬 薬効・薬理と薬の使い方			医学書院	日本	2013	
鈴木 勉	WHO ガイドライン 病態に起因した小児の持続性の痛みの薬による治療			金原出版	日本	2013	
鈴木 勉, 森 友久	みてわかる薬学 図解 薬害・副作用学			南山堂	日本	2013	
鈴木 勉	臨床医のためのガイド：オピオイド乱用・依存を回避するために			真興交易(株) 医学出版	日本	2013	
鈴木 勉	緩和医療薬学			南江堂	日本	2013	
鈴木 勉, 森 友久	薬学必修講座 薬理学			評言社	日本	2013	
菅谷 渚, 池田和隆	タバコ使用.	子安増生・二宮克美監訳, 青年期発達百科事典編集委員会編	青年期発達百科事典 第3巻 精神病理と非定型プロセス	丸善出版	東京	2013	256-263
池田和隆, 田中美歩, 佐藤敦志	自閉症の遺伝子解析	糸川昌成監修	メンタル医療—原因解明と診断, 治療の最前線—	株式会社シーエムシー出版	東京	2013	68-76
Moriya Y, Hall FS, Sora I	The role of serotonin in the effects of psychostimulant drugs: Behavioral studies of addiction and abuse-related phenotypes.			Nova Science Publishers.		2013	189-210

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shibasaki M, Tsuyuki T, Ando K, Otokozawa A, Udagawa Y, Watanabe K, Shibasaki Y, Mori T, Suzuki	Implication of KCC2 in the sensitization to morphine by chronic ethanol treatment in mice.	Synapse.	68	39-43	2014

T.					
Nakamura A, Fujita M, Ono H, Hongo Y, Kanbara T, Ogawa K, Morioka Y, Nishiyori A, Shibasaki M, Mori T, Suzuki T, Sakaguchi G, Kato A, Hasegawa M.	G protein-gated inwardly rectifying potassium (KIR 3) channels play a primary role in the antinociceptive effect of oxycodone, but not morphine, at supraspinal sites.	Br J Pharmacol.	171	253-264	2014
Yoshizawa K, Narita M, Suzuki T.	Psychological dependence on opioid analgesics.	Nihon Yakurigaku Zasshi.	142	22-27	2013
Narita M, Imai S, Nakamura A, Ozeki A, Asato M, Rahmadi M, Sudo Y, Hojo M, Uezono Y, Devi LA, Kuzumaki N, Suzuki T.	Possible involvement of prolonging spinal μ -opioid receptor desensitization in the development of antihyperalgesic tolerance to μ -opioids under a neuropathic pain-like state.	Addict Biol.	18	614-622	2013
Imai S, Ikegami D, Yamashita A, Shimizu T, Narita M, Niikura K, Furuya M, Kobayashi Y, Miyashita K, Okutsu D, Kato A, Nakamura A, Araki A, Omi K, Nakamura M, James Okano H, Okano H, Ando T, Takeshima H, Ushijima T, Kuzumaki N, Suzuki T, Narita M.	Epigenetic transcriptional activation of monocyte chemotactic protein 3 contributes to long-lasting neuropathic pain.	Brain.	136	828-843	2013
Ise Y, Mori T, Katayama S, Nagase H, Suzuki T.	Rewarding effects of ethanol combined with low doses of morphine through dopamine D1 receptors.	J Nippon Med Sch.	80	34-41	2013
Shibasaki M,	Effect of chronic	Psychopharmacol	228	207-215	2013

Watanabe K, Takeda K, Itoh T, Tsuyuki T, Narita M, Mori T, Suzuki T.	ethanol treatment on mu-opioid receptor function, interacting proteins and morphine-induced place preference.	ogy (Berl)			
Shibasaki M, Masukawa D, Ishii K, Yamagishi Y, Mori T, Suzuki T.	Involvement of the K ⁺ -Cl ⁻ -co-transporter KCC2 in the sensitization to morphine-induced hyperlocomotion under chronic treatment with zolpidem in the mesolimbic system.	J Neurochem.	125	747-755	2013
池上大悟、伊達明利、鈴木勉、成田 年	疼痛下のモルヒネ依存・耐性不形成機構.	Anesthesia Network	17	28-32	2013
吉澤一己、成田年、鈴木 勉	医療用麻薬の適正使用のために：オピオイド鎮痛薬と精神依存	日薬理誌	142	22-27	2013
Nishizawa D, Ohi K, Hashimoto R, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Yano-Umeda S, Takeda M, *Ikeda K.	Association between genetic polymorphisms 2952768, close to the METTL21A and CREB1 genes, and intellectual ability in healthy subjects.	J Addict Res Ther			in press
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,	Genome-wide association study identifies a potent locus associated with human opioid sensitivity.	Mol Psychiatry	19	55-62	2014

Kaneko Y, Hayashida M, Ikeda K					
Yamamoto H, Kamegaya E, Sawada W, Hasegawa R, Yamamoto T, Hagino Y, Takamatsu Y, Imai K, Koga H, Mishina M Ikeda K	Involvement of the N-methyl-D-aspartate receptor GluN2D subunit in phencyclidine-induced motor impairment, gene expression, and increased Fos immunoreactivity.	Mol Brain	6	56	2013
Kobayashi D, Nishizawa D, Takasaki Y, Kasai S, Kakizawa T, Ikeda K, Fukuda K	Genome-wide association study of sensory disturbances in the inferior alveolar nerve after bilateral sagittal split ramus osteotomy.	Mol Pain	9	34	2013
Kasai S, Ikeda K	Reduced supraspinal nociceptive responses and distinct gene expression profile in CXBH recombinant inbred mice.	J Pain	14	648-661	2013
Ide S, Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, Hasegawa J, Hayashida M, Minami M, Ikeda K	Association between genetic polymorphisms in Cav2.3 (R-type) Ca ²⁺ channels and fentanyl sensitivity in patients undergoing painful cosmetic surgery.	PLoS ONE	8	e70694	2013
Aoki Y, Nishizawa D, Kasai S, Fukuda K, Ichinohe T, Yamashita S, Ikeda K	Association between the variable number of tandem repeat polymorphism in the third exon of the dopamine D4 receptor gene and sensitivity to analgesics and pain in patients undergoing painful cosmetic surgery.	Neurosci Lett	542	1-4	2013
Seo S, Takayama K, Uno K, Ohi K,	Functional analysis of deep interonic SNP rs13	PLoS ONE	8	e76960	2013

Hashimoto R, Nishizawa D, Ikeda K, Ozaki N, Nabeshima T, Miyamoto Y, Nitta A	438494 in intro n 24 of PCLO gene.				
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 pol ymorphism pred isposes children to encephalopa thy with febrile status epileptic us.	Neurology	80	1571-1576	2013
成田心, 永堀健 太, 吉原英児, 西澤大輔, 池田 和隆, 川合厚 子, 岩橋和彦	BDNF遺伝子多 型とアルコール 依存症との 関連研究	日本アルコー ル・薬物医学会雑 誌	48	407-414	2013
成田心, 永堀健 太, 岩橋和彦, 沼尻真紀, 吉原 英児, 西澤大 輔, 池田和隆, 石郷岡純	喫煙行動とセ ロトニン2A受 容体遺伝子多 型とのハプロ タイプ解析.	日本神経精神薬 理学雑誌	33	237-240	2013
沼尻真紀, 西澤 大輔, 池田和 隆, 吉原英児, 岩橋和彦	GSK-3beta-1727 A/T・-50T/C遺 伝子多型とニ コチン依存症 との関連.	日本アルコー ル・薬物医学会雑 誌	48	293-299	2013
沼尻真貴, 岩橋 和彦, 西澤大 輔, 池田和隆, 吉原英児, 石郷 岡純	喫煙行動とGS K-3beta遺伝子 多型とのハプ ロタイプ解析	日本神経精神薬 理学雑誌	33	175-178	2013
岩橋和彦, 西澤 大輔, 深間内文 彦, 沼尻真貴, 池田和隆, 石郷 岡純	双極性障害の リチウム感受 性におけるGS K-3beta遺伝子 多型のハプロ タイプ解析.	精神医学	55	797-801	2013
天野功二郎, 西 澤大輔, 福田謙 一, 林田眞和, 池田和隆	オピオイド感 受性関連遺伝 子多型を考慮 した疼痛治療	日本臨牀	72	613-617	2014
Sugaya N, Kobayashi T, Ikeda K	Role of GIRK channels in add ictive substance effects	J Drug Alcohol Res	2	1-11	2013
Sato A,	Social interactio	Protocol Exchange			2013

Mizuguchi M, Ikeda K	n test: a sensitive method for examining autism-related behavioral deficits				
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	第108回総会シンポジウム特集号	SS505-515	2013
西澤大輔, 池田和隆	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.	日本神経精神薬理学雑誌	33	205-209	2013
池田和隆, 高松幸雄, 曾良一郎	ADHDの精神薬理学—モデル動物研究から—	最新医学	68	2126-2133	2013
福田謙一, 青木謙典, 西澤大輔, 林田真和, 一戸達也, 池田和隆	テーラーメイド疼痛治療を開始して.	臨床薬理	44	229-232	2013
西澤大輔, 笠井慎也, 長谷川準子, 佐藤直美, 谷岡書彦, 梶村春彦, 池田和隆	ゲノムワイド関連解析による日本人におけるニコチン依存脆弱性関連座位の同定	日本神経精神薬理学雑誌	33	77-79	2013
菅谷渚, 大谷保和, 垣渕洋一, 妹尾栄一, 池田和隆	日本のアルコール依存症の入院患者における再飲酒リスクにGIRKチャネル阻害剤が与える影響.	日本神経精神薬理学雑誌	33	57-58	2013
Shinnosuke Yamada, Taku Nagai, Tsuyoshi Nakai, Daisuke Ibi, Akira Nakajima, Kiyofumi Yamada	Matrix metalloproteinase-3 is a possible mediator of neurodevelopmental impairment due to polyI:C-induced innate immune activation of astrocytes.	Brain, Behavior, and Immunity	38	272-282	2014
Yan, Y., Miyamoto, Y., Nitta, A., Muramatsu, S., Ozawa, K., Yamada, K., Nabeshima, T.	Intrastriatal gene delivery of GDNF persistently attenuates methamphetamine	Int. J. Neuropsychopharmacol.	16	1559-1567	2013

	self-administration and relapse in mice.				
Tanabe, K., Ohkubo, J., Ikezaki, T., Kitayama, S., Tsuneda, Y., Nitta, A., Imamura, L., To, H., Shimada, M., Murakami, N., Kitazawa, H.	Effect of sodium bisulphate on the stability of octreotide acetate: compatibility study with dexamethasone injection.	Palliative Care Research	8	177-183	2013
Isono, T., Yamashita, N., Obara, M., Araki, T., Nakamura, F., Kamiya, Y., Alkam, T., Nitta, A., Nabeshima, T., Mikoshihara, K., Ohshima, T., Goshima, Y.	Amyloid- β 25-35 induces impairment of cognitive function and long-term potentiation through phosphorylation of collapsin response mediator protein 2.	Neurosci. Res.	77	180-185	2013
Toriumi, K., Ikami, M., Kondo, M., Mouri, A., Koseki, T., Ibi, D., Furukawa-Hibi, Y., Nagai, T., Mamiya, T., Nitta, A., Yamada, K., Nabeshima, T.	SHATI/NAT8L regulates neurite outgrowth via microtubule stabilization.	J. Neurosci. Res.	91	1525-1532	2013
Mori T, Funada M, Tsuda Y, Maeda J, Uchida M, Suzuki T,	Dopaminergic hyperactivity accompanied by hyperlocomotion in C57BL/6J-bg ^l /bg ^l (beige-J) mice.	J. Pharmacol Sci			in press
Nakamura A, Fujita M, Ono H, Hongo Y, Kanbara T, Ogawa K, Morioka Y, Nishiyori A, Shibasaki M, Mori T, Suzuki T, Sakaguchi G, Kato A, Hasegawa M.	G protein-gated inwardly rectifying potassium (KIR 3) channels play a primary role in the antinociceptive effect of oxycodone, but not morphine, at supraspinal sites.	Br J Pharmacol.	171	253-264.	2014

Ise Y, Mori T, Katayama S, Suzuki T, Wang TC.	Genetic background influences nicotine-induced conditioned place preference and place aversion in mice.	J Nippon Med Sch.	81	53-56	2014
Mori T, Rahmadi M, Yoshizawa K, Itoh T, Shibasaki M, Suzuki T.	Inhibitory effects of SA4503 on the rewarding effects of abused drugs.	Addict. Biol.	16	362-369	2014
Mori T, Hayashi T, Hayashi E, Suto T-P	Sigma-1 receptor chaperone at the ER-mitochondrion interface mediates the mitochondrion-ER-nucleus signaling for cellular survival.	PLoS One	8	e76941	2013
Ise Y, Mori T, Katayama S, Nagase H, Suzuki T.	Rewarding effects of ethanol combined with low doses of morphine through dopamine D1 receptors.	J Nippon Med Sch.	80	34-41	2013
Mori T, Shibasaki M, Ogawa Y, Hokazono M, Wang TC, Rahmadi M, Suzuki T.	Comparison of the behavioral effects of bupropion and psychostimulants.	Eur. J. Pharmacol.	718	370-375	2013
Mori T, Yoshizawa K, Ueno T, Nishiwaki M, Shimizu N, Shibasaki M, Narita M, Suzuki T.	Involvement of dopamine D2 receptor signaling in the discriminative stimulus effects of the κ -opioid receptor agonist U-50,488H in rats.	Behav Pharmacol.	24	275-281	2013
Mori T, Komiya S, Uzawa N, Inoue K, Itoh T, Aoki S, Shibasaki M, Suzuki T.	Involvement of supraspinal and peripheral naloxazine-insensitive opioid receptor sites in the expression of μ -opioid receptor agonist-induced physical dependence.	Eur J Pharmacol.	715	238-245	2013

Ren Q et al	7,8-dihydroxyflavone on sensory gating deficits in mice after administration of methamphetamine.	Pharmacology, Biochemistry, Behavior	106	124-127	2013
Ren Q et al.	Protective effects of TrkB agonist 7,8-dihydroxyflavone on the behavioral changes and neurotoxicity in mice after administration of methamphetamine.	Psychopharmacology	231	159-166	2013
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	348-356	2013
Berrocoso E, Ikeda K, Sora I, Uhl GR, Sánchez-Blázquez P, Mico JA	Active behaviours produced by antidepressants and opioids in the mouse tail suspension test.	Int J Neuropsychopharmacol	16	151-162	2013
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	432	526-532	2013
Yamashita M, Sakakibara Y, Hall F, Numachi Y, Yoshida, S, Kobayashi H, Uchiumi O, Uhl GR, Kasahara Y, Sora I	Impaired cliff avoidance reaction in dopamine transporter knockout mice.	Psychopharmacology	227	741-749	2013

Ikeda M, Okahisa Y, Aleksic B, Won M, Kondo N, Naruse N, Aoyama-Uehara K, Sora I, Iyo M, Hashimoto R, Kawamura Y, Nishida N, Miyagawa T, Takeda M, Sasaki T, Tokunaga K, Ozaki N, Ujike H, Iwata N	Evidence for shared genetic risk between methamphetamine-induced psychosis and schizophrenia.	Neuropsychopharmacology	38	1864-1870	2013
Hayashizaki S, Hirai S, Ito Y, Honda Y, Arime Y, Sora I, Okado H, Kodama T, Takada M	Methamphetamine increases locomotion and dopamine transporter activity in dopamine d5 receptor-deficient mice.	PLoS One	8	e75975	2013
Hall FS, Itokawa K, Schmitt A, Moessner R, Sora I, Lesch KP, Uhl GR	Decreased vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) and dopamine transporter (DAT) function in knockout mice affects aging of dopaminergic systems.	Neuropharmacology	76 PartA	146-155	2014
Kudo T, Konno K, Uchigashima M, Yanagawa Y, Sora I, Minami M, Watanabe M	GABAergic neurons in the ventral tegmental area receive dual GABA/enkephalin-mediated inhibitory inputs from the bed nucleus of the stria terminalis.	Eur J Neurosci			in press

曾良一郎、岡崎賢志、笹田徹	(第I部)物質使用障害とアデイクシオンの生物学中毒性精神病の生物学.	精神科治療学 28 (増刊号)「物質使用障害とアデイクシオン 臨床ハンドブック		31-34	2013
成瀬暢也	精神科救急の最新知識 薬物乱用・依存	臨床精神医学	43(5)	729-735	2014