

依存性薬物により誘発される精神障害の機構の解明の研究

I 試験研究の全体計画

1. 研究の趣旨

依存性薬物の乱用は、乱用者個人に留まらず、家族、地域社会、国家にまでおよぶ深刻な問題となる。近年、わが国でも依存性薬物の乱用が急増し、乱用者が低年齢化している。また、覚醒剤などの依存性薬物の乱用による刑事事件が多発し、深刻な社会問題となっている。一方、麻薬性鎮痛薬の場合には依存形成機構を解明し、その予防および治療方法を確立することによりモルヒネなどの医療用麻薬を安心して使用できるようになり、国民の健康と医療福祉に大きく貢献できるものと考えられる。したがって、薬物依存の形成機構の解明とその診断、予防および治療方法の確立は社会的な要請であり、薬理学者、精神医学者に課せられた責務である。

本プロジェクトでは、依存性薬物の中でも特に問題となっているメタンフェタミンなどの精神刺激薬と医療上の波及効果の大きいモルヒネなどのオピオイド系鎮痛薬に焦点を絞り、これら依存性薬物によって誘発される精神障害の機構を解明し、その診断、予防および治療方法の確立を目指す。

2. 研究内容及び目標

1. 分子生物学的研究

- (1) 依存性薬物による精神障害発症の分子生物学的研究
 - ① Pur α に関する研究 (大阪大学大学院医学研究科)
 - ② Amida および Mieg に関する研究 (大阪大学大学院医学研究科)
- (2) 麻薬依存形成時におけるオピオイド神経—グルタミン酸神経相互作用の可塑的变化
 - ① モルヒネ依存動物を用いた組織化学的、神経化学的、行動薬理学的解析 (京都大学大学院薬学研究科)
 - ② 培養細胞を用いた細胞生物学的解析 (京都大学大学院薬学研究科)
 - ③ 脳切片標本および急性単離単一神経細胞を用いた *in vitro* 電気生理学的解析 (京都大学大学院薬学研究科)
- (3) モルヒネ依存と神経回路可塑的応答の分子生物学
 - ① モルヒネ耐性・依存に関与するアンチオピオイド神経系に関する研究 (長崎大学薬学部)
 - ② モルヒネ耐性・依存時の神経回路変調の可視化に関する研究 (長崎大学薬学部)
 - ③ モルヒネ耐性・依存に働く遺伝子の同定と機能解析に

関わる研究 (長崎大学薬学部)

(4) 依存性薬物の神経栄養因子・サイトカイン動態への影響とその生理作用

① 依存性薬物の脳発達へ与える影響に関する研究 (新潟大学脳研究所)

② 成体動物における依存性薬物の神経栄養因子・サイトカイン脳内動態に対する効果に関する研究 (新潟大学脳研究所)

2. 神経薬理学的研究

(1) κ 受容体作動薬による精神症状とその発現機構に関する研究 (星薬科大学)

(2) オピオイド系鎮痛薬と精神刺激薬に共通した薬物依存の形成機構

① 遺伝子改変動物を用いたモルヒネおよび精神刺激薬の依存形成の神経機構に関する研究 (名古屋大学大学院医学研究科)

② 精神刺激薬の弁別刺激効果の神経機構に関する研究 (名古屋大学大学院医学研究科)

③ モルヒネ耐性および依存の薬物療法に関する研究 (名古屋大学大学院医学研究科)

(3) ノックアウトマウスを用いた精神刺激薬による異常行動および依存形成に対する中枢ヒスタミン神経系の役割の解明 (東北大学医学部)

(4) 精神刺激薬の作用における細胞内神経伝達の役割に関する研究 (千葉大学医学部)

(5) 脳内報酬系に関与する物質の探索 (藤田保健衛生大学医学部)

3. 薬化学研究

(1) オピオイド受容体選択的化合物の合理的設計と合成 (東レ(株)医薬研究所)

4. 臨床医学研究

(1) 脳画像診断法を用いた薬物依存の臨床研究 (千葉大学医学部)

(2) 遺伝子多型解析を用いた薬物依存の臨床研究 (厚生労働省国立精神・神経センター精神保健研究所)

(3) 薬物依存の候補遺伝子の多型解析 (藤田保健衛生大学医学部)

(4) PET と多型解析を用いた薬物依存および薬物精神病の成因におけるヒスタミン受容体の役割の解明 (東北大学医学部)

(5) 癌患者におけるモルヒネ鎮痛耐性に対するネフィラセタムの臨床研究 (第一製薬(株))

3. 年次計画

本プロジェクトでは、依存性薬物により誘発される神経精神障害の機構を解明し、これを診断、予防または治療する方法の確立を目指す。

第Ⅰ期では、依存性薬物による可塑的応答と神経障害の

機構を単一神経レベルおよび神経回路を介する多細胞レベルで解明する。さらに、精神障害の画像診断方法を考案する。

第Ⅱ期では、精神障害の画像診断方法を確立する。さらに、精神刺激薬およびオピオイド系鎮痛薬の薬物依存の神経機構を解明し、その予防、治療方法を確立する。

研究項目	12年度	13年度	14年度	15年度	16年度
1. 分子生物学的研究					
(1) 依存性薬物による精神障害発症の分子生物学的研究					
① Purαに関する研究	遺伝子発現系の検索	見出した遺伝子の発現に対するモルヒネ慢性投与の効果		KOマウスの作製と解析	
② Amida および Mieg に関する研究	抗体作製/免疫組織化学		遺伝子発現の解析	KOマウスの作製と解析	
(2) 麻薬依存形成時におけるオピオイド神経-グルタミン酸神経相互作用の可塑的变化					
① モルヒネ依存動物を用いた組織化学的, 神経化学的, 行動薬理学的解析	グルタミン酸トランスポーター (GLAST, GLT-1) の発現解析			GLAST, GLT-1のKOマウスの作製と解析	
② 培養細胞を用いた細胞生物学的解析	情報伝達系の解析	GLAST, GLT-1の発現解析		GLAST, GLT-1の機能解析	
③ 脳切片標本および急性単離単一神経細胞を用いた <i>in vitro</i> 電気生理学的解析	グルタミン酸に対する神経応答の解析			メカニズムの解析	
(3) モルヒネ依存と神経回路可塑的応答の分子生物学					
① モルヒネ耐性・依存に関与するアンチオピオイド神経系に対する薬理作用に関する研究	行動薬理学的解析			KOマウスを用いた解析	
② モルヒネ耐性・依存時の神経回路変調の可視化に関する研究	ベクターの作製	Tgマウスの作製	変調の可視化	Caイメージング	回路解析
③ モルヒネ耐性・依存に働く遺伝子の同定と機能解析に関わる研究	アンチオピオイド受容体の解析		遺伝子クローニング	KOマウスの作製と評価	
(4) 依存性薬物の神経栄養因子・サイトカイン動態への影響とその生理作用					
① 依存性薬物の脳発達へ与える影響に関する研究	遺伝子発現の解析	行動解析	KOマウスを用いた解析		拮抗物質の探索
② 成体動物における依存性薬物の神経栄養因子・サイトカイン脳内動態に対する効果に関する研究	神経栄養因子の発現解析	サイトカインの発現解析	培養細胞での検討	培養細胞でのメカニズムの解析	

研究項目	12年度	13年度	14年度	15年度	16年度
2. 神経薬理学的研究					
(1) κ 受容体作動薬による精神症状とその発現機構	薬物弁別試験	行動薬理学的解析		免疫組織化学的解析	神経化学的解析
(2) オピオイド系鎮痛薬と精神刺激薬に共通した薬物依存の形成機構	TH, CBP, Nociceptin 受容体-KO マウス	NMDA 受容体, TNF-KO マウス	ニューロン新生の解析	Pur α , Amida, Mieg. その他研究班で作製する KO マウス	
① 遺伝子改変動物を用いたモルヒネおよび精神刺激薬の依存形成の神経機構に関する研究	PCP の弁別刺激の解析	MAP の弁別刺激の解析	脳内自己刺激による解析	依存の神経回路形成に関する機能分子の解析	
② 精神刺激薬の弁別刺激効果の神経機構に関する研究	情報伝達系に作用する化合物の行動薬理学, 組織化学および神経化学的評価			薬化学研究の担当研究者が合成した化合物の評価	
③ モルヒネ耐性および依存の薬物療法に関する研究	HDC-KOマウス	H1受容体-KOマウス	H2受容体-KOマウス		
(3) ノックアウトマウスを用いた精神刺激薬による異常行動および依存形成に対する中枢ヒスタミン神経系の役割の解明	イムノフィリンの役割の解析		細胞内情報伝達の解析		
(4) 精神刺激薬の作用における細胞内神経伝達の役割に関する研究	c-Fos とエンドルフィンの二重免疫染色による組織化学的評価		DNA チップによる遺伝子探索		
(5) 脳内報酬系に関する物質の探索	選択的化合物の設計・合成	薬効評価	構造-活性相関の解析	依存性のない鎮痛薬の開発研究	
3. 薬化学研究					
(1) オピオイド受容体選択的化合物の合理的設計と合成	覚醒剤使用者のドパミントランスポーター解析	サルでの PET 研究	MRS による覚醒剤使用者の脳機能解析	PET による覚醒剤使用者のセロトニントランスポーター解析	
4. 臨床医学研究					
(1) 脳画像診断法を用いた薬物依存の臨床研究	MAP 精神病とドパミン神経の遺伝子多型解析		MAP 精神病とドパミン神経以外の遺伝子多型解析		
(2) 遺伝子多型解析を用いた薬物依存の臨床研究	モノアミン, GABA 神経系遺伝子の多型解析		NMDA 受容体および前年度までに明らかにした遺伝子の多型解析		自己刺激関連遺伝子の多型解析
(3) 薬物依存の候補遺伝子の多型解析				覚醒剤使用者の H1 受容体の解析	H1 および H2 受容体の多型解析
(4) PET と多型解析を用いた薬物依存および薬物精神病の成因におけるヒスタミン受容体の役割の解明	試験計画の企画治験実施体制の完備	治験実施と成績評価	P-II/III 試験 (至適用量と有効性の検証)		
(5) 癌患者におけるモルヒネ鎮痛耐性に対するネフィラセタムの臨床研究					
所要経費 (合計)	102 百万円	113 百万円			

4. 平成13年度における実施内容と達成目標

1. 分子生物学的研究

(1) 依存性薬物による精神障害発症の分子生物学的研究

① Pur α に関する研究

Pur α は、核以外の細胞質にも多く存在し、一方、Pur α 結合タンパクは、核分画で多い。Pur α が多く存在する海馬・小脳などを用い、モルヒネなどの薬物処理でこれらの変動を、ウェスタン、組織化学、*in situ* hybridizationなどの手法で検討する。同時に、EGFP-Pur α を発現させた神経細胞株に種々の薬物処理を行い、Pur α 樹状突起への挙動などをリアルタイムで検討する。42 kDa Pur α は、Caイオン存在下、可溶性タンパク38 kDa Pur α になる。本タンパクをカルパインと考えているが、38 kDa Pur α の生理的意義を検討する。さらに、モルヒネの薬理作用とカルシウムとの関係は広く知られている。申請者らのPur α の研究からもCaイオンに関与するタンパクやCa/CaM遺伝子発現系を見出したので、両者の接点の検討をさらに行う。

② AmidaおよびMiegに関する研究

Amida, Mieg, translin/traxに対する抗体を作成し、その脳内における分布と慢性投与による発現分布の変化を、ドパミンニューロンを中心に検討する。Amidaは、Arcとの会合によりその細胞死が抑制されるので、メタンフェタミン慢性投与脳における脳内神経細胞死を調べる。また、Amidaはモルヒネによっても誘導されるので、その誘導機構を明らかにする。translin/traxおよびMiegは、メタンフェタミンにより誘導されるので、その誘導機構を明らかにするとともに、細胞における機能を明らかにする。コカインの使用により、感覚神経路の機能が視床シナプスで修飾を受けるので、同部位のシナプス接着に関わるN-cadherinの動態を明らかにする。

(2) 麻薬依存形成時におけるオピオイド神経-グルタミン酸神経相互作用の可塑的变化

① モルヒネ依存動物を用いた組織化学的、神経化学的、行動薬理学的解析

麻薬依存ラット脳内におけるグリア型グルタミン酸トランスporter、特にGLT-1の発現変化をさらに詳細に検討する。また、グルタミン酸トランスporter阻害薬あるいは活性化薬を用いた行動薬理学的研究を行う。

② 培養細胞を用いた細胞生物学的解析

ラット新生仔由来培養グリア細胞を用いて、グリア型グルタミン酸トランスporter、特にGLT-1の発現変化のメカニズムを分子レベルで検討する。

③ 脳切片標本および急性単離単一神経細胞を用いた *in vivo* 電気生理学

脳切片標本あるいは急性単離単一神経細胞を用いた実験を効率よく行うための最適な条件を検討し、麻薬性鎮痛薬あるいはグルタミン酸による神経応答の変化をパッチクラ

ンプ法により記録する。

(3) モルヒネ依存と神経回路可塑的応答の分子生物学

① モルヒネ耐性・依存に関与するアンチオピオイド神経系に関する研究

ノシセプチン拮抗薬およびNMDA受容体拮抗薬を用いて、モルヒネ耐性形成、および維持におけるアンチオピオイド受容体系の関与を明らかにする。

② モルヒネ耐性・依存時の神経回路変調の可視化に関する研究

ノシセプチン受容体および、NMDA受容体遺伝子の発現調節部位のクローニングを行い、すでにクローニングしている μ オピオイド受容体遺伝子の発現調節部位とあわせて、各部位の下流にWGA-EGFPを導入した特異的発現用アデノウイルスを作製する。得られたウイルスを用いて *in vivo*での標識を行い神経回路網の可視化法を確立する。 μ オピオイド受容体遺伝子の発現調節部位を持つWGA-EGFPについてはトランスジェニックマウスの作製を行う。

③ モルヒネ耐性・依存に働く遺伝子の同定と機能解析に関わる研究

平成12年度において明らかにされた遺伝子欠損マウスや拮抗薬を用いた薬理的な作用に伴うアンチオピオイド受容体遺伝子発現変化をRT-PCR法及び *in situ* PCR法により解析する。

(4) 依存性薬物の神経栄養因子・サイトカイン動態への影響とその生理作用

前年度に引き続き実験動物ラット/マウスに各種依存性薬物を投与し、脳内での免疫系サイトカインの遺伝子発現を中心に神経機能分子発達への影響をRT-PCR法やELISA法等を使ってその発現変化を測定する。また、その逆実験として神経栄養因子や免疫系サイトカインの脳機能発達への影響を、それら因子の動物投与により再現しうるかを検証する。

2. 神経薬理学的研究

(1) κ 受容体作動薬による精神症状とその発現機構に関する研究

κ 受容体作動薬の弁別刺激効果発現ならびに嫌悪効果発現におけるドパミンおよびグルタミン酸神経系の関与を検討するために、 κ 受容体作動薬処置後の側坐核におけるドパミンおよびグルタミン酸の遊離量をマイクロダイアリシス法に従い定量する。対照薬として μ 受容体作動薬であるモルヒネならびにメタンフェタミンやコカインなどの覚醒剤系薬物を使用し、それぞれのドパミンおよびグルタミン酸遊離への影響を比較検討する。また、 κ 受容体作動薬あるいは μ 受容体作動薬および覚醒剤系薬物処置後のドパミンおよびグルタミン酸受容体の機能変化を電気泳動法などの分子生物学的手法に基づいて比較検討する。さらには、 κ 受容体作動薬による鎮痛効果発現機序を各種鎮痛測定装置を用いて検討する。対照薬としてモルヒネを始めとする

既存のオピオイド受容体作動薬を使用し、その鎮痛効果発現機序を比較検討する。

(2) オピオイド系鎮痛薬と精神刺激薬に共通した薬物依存の形成機構

① 遺伝子改変動物を用いたモルヒネおよび精神刺激薬の依存形成の神経機構に関する研究

メタンフェタミンによる精神障害における炎症性サイトカイン TNF- α の役割を遺伝子改変動物を用いて解明する。さらに、脳内での神経伝達物質遊離に対する TNF- α の効果とそのメカニズムを明らかにする。

② 精神刺激薬の弁別刺激効果の神経機構に関する研究

メタンフェタミンの脳刺激効果に関与する脳部位を c-Fos タンパクの発現を指標として免疫組織化学的に解明する。また、メタンフェタミンの弁別効果に対するサイトカインの役割についても検討する。さらに、マウスを用いた依存性薬物の自己投与試験を確立する。

③ モルヒネ耐性および依存の薬物療法に関する研究

モルヒネ耐性と依存およびメタンフェタミンの逆耐性に対する神経ステロイドの効果とそのメカニズムを解明する。

(3) ノックアウトマウスを用いた精神刺激薬による異常行動および依存形成に対する中枢ヒスタミン神経系の役割の解明

中枢ヒスタミンのメタンフェタミン依存形成抑制作用をさらに検討するために、ヒスタミン H1 受容体およびヒスタミン H2 受容体遺伝子ノックアウトマウスを用いて、マウスのホモ型と野生型マウスにメタンフェタミン (1 mg/kg) を投与した時の自発運動量、常同行動を測定し、ドパミントランスポーター阻害薬および NMDA 受容体拮抗薬がもたらす異常行動への中枢ヒスタミンの影響を各々比較検討する。さらに、ヒスタミン H1 受容体およびヒスタミン H2 受容体遺伝子ノックアウトマウスのホモ型と野生型マウスにメタンフェタミン (1 mg/kg) を毎日 1 回 14 日反復投与し、さらには反復投与終了後 7 日間の断薬期間においてメタンフェタミン (1 mg/kg) を再投与したときの、各々の時点の自発運動量、常同行動の変化を測定し、メタンフェタミンによる依存形成および二次的脳障害に対する中枢ヒスタミンの役割を検討する。同時にメタンフェタミンを投与した前後の神経伝達物質以外の変化を、SAGE (Serial Analysis of Gene Expression) 法によって同定し、中枢ヒスタミンの調節するメタンフェタミン依存形成および二次的脳障害に関連する神経回路網をさらに同定する。

(4) 精神刺激薬の作用における細胞内神経伝達の役割に関する研究

平成 12 年度の研究により、メタンフェタミンの行動に及ぼす急性効果及び反復投与による逆耐性現象形成に及ぼす効果を、カルシニューリン阻害剤である FK506 が抑制することが明らかとなった。そこで今年度は、メタンフェ

タミンの行動を制御する中核と考えられているドパミン神経系に対してより選択的に作用する薬物と FK506 の相互作用について調べる。すなわちラットを対象とし、ドパミン D1 および D2 受容体の選択的アゴニストにより誘発される行動変化における FK506 の作用を明らかにしていく。

(5) 脳内報酬系に関与する物質の探索

これまでの研究から、モルヒネの作用機序からオピオイド系の関与や、また多くの薬物依存における視床下部・下垂体・副腎系の変化から、CRH が関与していることが推測されているが、これらオピオイドおよび CRH と報酬系については、十分な検討がなされていない。そこで、平成 12 年度の実績を踏まえて、以下の研究を継続して行い、例数を増やして検討する予定である。

c-Fos タンパクを遺伝子発現のマーカーとして用いることにより、自己刺激行動に伴って活性化される強化ニューロンを直接的に同定し、その伝達物質を検索することを目的とし、c-Fos タンパクが発現するニューロンをエンケファリン (Enk)、 β -エンドルフィン (End) といったオピオイド系ペプチド、ならびに CRH 抗体を用いて同時に免疫染色を施し、組織化学的検討を行う。

3. 薬化学研究

(1) オピオイド受容体選択的化合物の合理的設計と合成

引き続き、鎮痛作用および依存性薬物(モルヒネ等の μ 受容体アゴニスト、コカイン)による依存形成を抑制する作用が報告されているオピオイド κ 受容体選択的アゴニストの設計および合成を行う。さらに、合成した化合物の受容体選択性を評価する。すなわち、平成 12 年度の研究で得られた構造活性相関の知見に基づき、化合物の構造をモルヒナン構造部分、側鎖接合部分、側鎖構造部分と分けて考え、各々の構造部分を改変することによるオピオイド受容体選択性への影響を調べることで、 κ 受容体選択的アゴニストとしてのファーマコフォアを同定する。

具体的には、モルヒナン骨格の 6 位の連結構造をアミド結合に固定し、1) 側鎖長の検討、2) 不飽和結合導入の検討、3) 芳香環導入の検討、4) 脂肪環導入の検討、5) 6 位 N-アルキル基の長さの検討を通して、オピオイド受容体選択性への影響を調べる。

4. 臨床医学研究

(1) 脳画像診断法を用いた薬物依存の臨床研究

① 覚醒剤使用者を対象とした MRS 測定に関する研究

核磁気共鳴スペクトロスコピー (MRS) は生体を対象として非侵襲的に神経細胞及び細胞膜の変化を検出すると考えられている。そこで、健常者と覚醒剤使用者を対象に MRS により脳内局所の N-アセチルアスパルテイトおよびコリン、クレアチンを測定する。そして、両群におけるそれらの差を調べ、また覚醒剤使用者群内におけるそれらの指標と、覚醒剤使用者の精神症状や使用期間との関連を調べる。

② 覚醒剤による脳内セロトニントランスポーター変化に関する研究

脳内セロトニントランスポーター密度測定用トレーサを非麻酔下のサルに静脈投与し、脳内局所の放射能曲線をPETにより得、またその検査時の血中放射能曲線を採血により得る。そしてそれらを用いて、脳内局所のセロトニントランスポーター密度の定量的測定方法を開発、確立する。その際、パーソナルコンピュータ上で定量解析する計算ソフトを開発する。

(2) 遺伝子多型解析を用いた薬物依存の臨床研究

メタンフェタミン依存患者からの血液試料および臨床データの収集を引き続き行ってDNA試料を増やし、ドーパミン神経系に関連する遺伝子多型のほかシグマ受容体遺伝子座位上の多型などについても調べ、メタンフェタミン惹起性精神症状との関連についてさらに詳細な検討を加える。対照群として健常者に加え、類似の精神症状を呈する精神分裂病との比較検討も行う。

(3) 薬物依存の候補遺伝子の多型解析

① 薬物依存候補遺伝子の多型性解析

薬物依存症の原因は明確ではないが、様々な脳内伝達物質関連遺伝子とその候補遺伝子として研究されてきている。12年度において多型探索法としてDHPLC法を導入し、良好な結果を得た。13年度についても同様に多検体・多領域を迅速にスクリーニングし、臨床応用（診断・治療・創薬）に有用なSNPsの同定と、特許取得を目指す。候補遺伝子としては、セロトニン受容体のうち未だ変異検索報告のない3, 4, 6についてまず行う。引き続き、GABA受容体、NMDA受容体、オピオイド受容体の各遺伝子サブユニットについて、ゲノムプロジェクトの公表するドラフトシーケンスを参考に多型探索をすすめていく。

② 各精神疾患・薬物反応性との関連性検討

得られた遺伝的多型を物質関連障害や、既に収集した種々

の精神疾患（うつ病、精神分裂病、パニック障害、強迫性障害、アルコール使用障害）と健常対照者での連鎖不平衡を検討することによって関連性の検討を行う。各種薬物への実際の反応と各変異体との関連についても検討する。またエタノールやベンゾジアゼピン系薬物への反応性に関しても、すでに健常ボランティアで収集したデータをもとに解析する。

③ 変異体の機能解析

12年度で得られた変異体のうちセロトニン5A遺伝子多型について、抗精神病薬との親和性を検討する。引き続き本遺伝子の生理機能に関して詳細な検討を行う。またセロトニン受容体2B遺伝子多型についてもその機能上の差異について培養細胞での発現実験を行い検討する。

(4) PETと多型解析を用いた薬物依存および薬物精神病の成因におけるヒスタミン受容体の役割の解明

前年度に引き続いて薬物依存症および薬物精神病患者のヒスタミン受容体の変化をPETおよび遺伝子多型解析を用いて調べるために、薬物依存および薬物精神病患者をサンプリングし、臨床評価などの患者情報をデータベース化する。それとともに正常者のヒスタミンH1およびH2受容体の遺伝子多型解析を行う。

(5) 癌患者におけるモルヒネ鎮痛耐性に対するネフィラセタムの臨床研究

癌性疼痛に対するネフィラセタムの臨床効果を探索的に検討する。

1) 薬理試験成績を評価し、本品の臨床的特徴を短期間で的確に評価し得る治験デザインを策定（上期）。

2) GCPに適合した施設選定（上期）。

3) GCPに従い、治験届提出、施設との治験手続を行い、治験体制を完備する（上期）。

4) GCPに従った治験開始、推進し目標症例を確保する（下期）。

II 平成13年度における実施体制

研究項目	担当機関	研究担当者
<p>1. 分子生物学的研究</p> <p>(1) 依存性薬物による精神障害発症の分子生物学的研究</p> <p>① Purα に関する研究</p> <p>② Amida および Mieg に関する研究</p> <p>(2) 麻薬依存形成時におけるオピオイド神経-グルタミン酸神経相互作用の可塑的变化</p> <p>① モルヒネ依存動物を用いた組織化学的, 神経化学的, 行動薬理学的解析</p> <p>② 培養細胞を用いた細胞生物学的解析</p> <p>③ 脳切片標本および急性単離単一神経細胞を用いた <i>in vitro</i> 電気生理学的解析</p> <p>(3) モルヒネ依存と神経回路可塑的応答の分子生物学</p> <p>① モルヒネ耐性・依存に関与するアンチオピオイド神経系に対する薬理作用に関する研究</p> <p>② モルヒネ耐性・依存時の神経回路変調の可視化に関する研究</p> <p>③ モルヒネ耐性・依存に働く遺伝子の同定と機能解析に関わる研究</p> <p>(4) 依存性薬物の神経栄養因子・サイトカイン動態への影響とその生理作用</p> <p>① 依存性薬物の脳発達へ与える影響に関する研究</p> <p>② 成体動物における依存性薬物の神経栄養因子・サイトカイン脳内動態に対する効果に関する研究</p> <p>2. 神経薬理学的研究</p> <p>(1) κ受容体作動薬による精神症状とその発現機構</p> <p>(2) オピオイド系鎮痛薬と精神刺激薬に共通した薬物依存の形成機構</p> <p>① 遺伝子改変動物を用いたモルヒネおよび精神刺激薬の依存形成の神経機構に関する研究</p> <p>② 精神刺激薬の弁別刺激効果の神経機構に関する研究</p> <p>③ モルヒネ耐性および依存の薬物療法に関する研究</p> <p>(3) ノックアウトマウスを用いた精神刺激薬による異常行動および依存形成に対する中枢ヒスタミン神経系の役割の解明</p>	<p>大阪大学大学院医学研究科</p> <p>大阪大学大学院医学研究科</p> <p>京都大学大学院薬学研究科</p> <p>京都大学大学院薬学研究科</p> <p>京都大学大学院薬学研究科</p> <p>長崎大学薬学部</p> <p>長崎大学薬学部</p> <p>長崎大学薬学部</p> <p>新潟大学脳研究所</p> <p>新潟大学脳研究所</p> <p>星薬科大学</p> <p>名古屋大学医学部附属病院</p> <p>名古屋大学医学部附属病院</p> <p>名古屋大学医学部附属病院</p> <p>東北大学医学部</p>	<p>三木直正</p> <p>三木直正</p> <p>佐藤公道</p> <p>佐藤公道</p> <p>佐藤公道</p> <p>植田弘師</p> <p>植田弘師</p> <p>植田弘師</p> <p>那波宏之</p> <p>那波宏之</p> <p>鈴木勉</p> <p>山田清文</p> <p>山田清文</p> <p>山田清文</p> <p>伊藤千裕</p>

研究項目	担当機関	研究担当者
(4) 精神刺激薬の作用における細胞内神経伝達の役割に関する研究	千葉大学医学部	伊 豫 雅 臣
(5) 脳内報酬系に関与する物質の探索	藤田保健衛生大学医学部	尾 崎 紀 夫
3. 薬化学研究		
(1) オピオイド受容体選択的化合物の合理的設計と合成	東レ(株)医薬研究所	長 瀬 博
4. 臨床医学研究		
(1) 脳画像診断法を用いた薬物依存の臨床研究	千葉大学医学部	伊 豫 雅 臣
(2) 遺伝子多型解析を用いた薬物依存の臨床研究	厚生労働省国立精神・神経センター精神保健研究所	稲 田 俊 也
(3) 薬物依存の候補遺伝子の多型解析	藤田保健衛生大学医学部	尾 崎 紀 夫
(4) PETと多型解析を用いた薬物依存および薬物精神病の成因におけるヒスタミン受容体の役割の解明	東北大学医学部	伊 藤 千 裕
(5) 癌患者におけるモルヒネ鎮痛耐性に対するネフィラセタムの臨床研究	第一製薬(株)開発企画部	降 矢 郎 行
5. 研究管理	名古屋大学大学院医学研究科 教授	鍋 島 俊 隆

III リエゾン会議

委員	所 属
○鍋 島 俊 隆	名古屋大学 大学院医学研究科教授
伊 豫 雅 臣	千葉大学 医学部教授
伊 藤 千 裕	東北大学 医学部助手
稲 田 俊 也	厚生労働省国立精神・神経センター精神保健研究所 室長
植 田 弘 師	長崎大学 薬学部教授
尾 崎 紀 夫	藤田保健衛生大学 医学部教授
佐 藤 公 道	京都大学 大学院薬学研究科教授
鈴 木 勉	星薬科大学 教授
長 瀬 博	東レ(株) 医薬研究所副所長
那 波 宏 之	新潟大学 脳研究所教授
降 矢 郎 行	第一製薬(株) 理事, 開発企画部長
三 木 直 正	大阪大学 大学院医学系研究科教授

(注：○は研究管理統括者)