

# 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

研究管理統括者：鍋島 俊隆（名古屋大学大学院医学研究科）

## 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  $\alpha$ に関する研究（大阪大学大学院医学研究科）
  - ② Amida および Arc 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）
  - ② 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（新潟大学脳研究所）

#### 2. 神経薬理学的研究

- (1)  $\kappa$ 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（東北大学大学院医学研究科）
- (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（千葉大学大学院医学研究科）

#### 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㈱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（千葉大学大学院医学研究科）
- (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（東北大学大学院医学研究科）
- (5) 癌患者におけるモルヒネ不応性疼痛（神経因性疼痛）に対するネフィラセタムの臨床探索研究（第一製薬㈱）

### 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 Pur $\alpha$ 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) $\kappa$ 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 $\alpha$ , 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与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	130 百万円		

#### 4. 平成14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 $\alpha$ に関する研究

モルヒネ依存におけるCa/カルモジュリン(CaM)とPur $\alpha$ 系による遺伝子発現の役割を解明するため、Ca/CaMとPur $\alpha$ を介する代表的な遺伝子発現を見出しその調節機構を明らかにする。Pur $\alpha$ は樹状突起に存在するので、Pur $\alpha$ と結合するmRNAを単離しその塩基配列を明らかにし、これらmRNAがコードする蛋白質の機能を解析する。これらのmRNAへのPur $\alpha$ の結合がCa/CaMで増強されるかどうかを調べ、その生理的役割を明らかにする。また、モルヒネやメタンフェタミン(MAP)の急性・慢性投与時における、これらmRNAやその蛋白質の発現変化を調べ、薬物依存形成へのシナプス可塑性の関与について検討する。MAP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、同部位のシナプス可塑性に関わるN-cadherinおよびArcadolinの相互作用を解析し、薬物依存形成機構をシナプス可塑性の観点から追求する。

###### ② AmidaおよびAmidaに関する研究

Amidaに対する抗体を作成したので、これを用いて脳での分布を免疫組織化学法で調べる。また、MAPの急性および慢性投与による発現分布の変化をアミンニューロンを中心に検討する。MAPの慢性投与脳において、脳の特定部位で神経細胞死が起こっているかどうかを免疫組織化学法で調べる。さらに、MAP慢性投与動物の行動を解析し、興奮薬精神病と神経細胞死との関係を明らかにする。Arc遺伝子上流をレポーターアッセイ法で解析し、Ca反応エレメントを明らかにし、MAPによるArcの発現機構を明らかにする。Amidaによる細胞死の機構を明らかにすると共に、ArcによるAmidaの細胞死抑制機構を明らかにする。

##### (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

これまでの検討において麻薬依存に関与することが示されたグリア型グルタミン酸トランスポーターGLT-1に関して、アンチセンスオリゴデオキシヌクレオチド投与によるノックダウン、あるいはアデノウイルスベクターを用いてラット脳局所に過剰発現させ、モルヒネによる身体的および精神的依存に与える影響を検討する。

###### 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、麻薬性鎮痛薬の急性処置あるいは慢性処置によるグリア型グルタミン酸トランスポーターGLT-1の発現量、およびグルタミン酸取り込み能に対する影響を検討する。

###### 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

モルヒネ依存ラットより脳切片標本あるいは急性単離単一神経細胞を調整し、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・依存時の神経回路変調の可視化に関する研究

13年度には、*in vivo*リポソーム法により導入したモルヒネ受容体遺伝子プロモーター制御下のWGA-EGFP発現により、神経回路の下流を標識出来ることを見出した。14年度は、ノシセプチン受容体あるいはNMDA受容体・1遺伝子プロモーター制御下にDsRed2を同時に発現させ、単染色(緑あるいは赤色)及び共染色(黄色)された細胞を解析する。この標識マウスへのモルヒネ慢性投与及びアンチオピオイド関連薬物投与による染色像の変化についても解析を行う。また別に、*in vivo*エレクトロポレーション法とアデノウイルス発現法を組み合わせて同様の実験を進める。13年度に作製したトランスジェニックマウスについても、発現変化について解析する。

###### ② 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

トランスジェニックマウスより標識細胞をセルソーターにより分離する条件を確立する。続いて、分離した細胞で耐性・依存性の形成・維持に伴い発現が変化する遺伝子をマイクロアレイ法により網羅的に解析する。また、発現変化を示す未知の遺伝子をサブトラクション法によりクローニングする。

##### (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

神経栄養因子の投与で作製された認知行動異常動物について、依存性薬物への感受性変化を動物行動や脳代謝活性をもとに評価する。また、その動物の機能異常性の形成メカニズムを探るべく、以下に示すように1)組織化学的、2)分子生物学的、3)神経薬理学的手法、4)電気生理学的手法を駆使して、責任脳部位、責任細胞、責任伝達物質の同定を試みる。平行して、カニクイザルにおける神経栄養因子・サイトカインの投与を開始する。

① EGF投与ラットのアンフェタミンやフェンサイクリジン感受性を驚愕反応等の認知行動アッセイやC14グルコースの脳内代謝測定により評価する。

② アンフェタミン投与ラットのEGF類産生部位とEGF投与ラットのアミン代謝亢進部位を判定、比較する。

③ アンフェタミン投与動物やフェンサイクリジン投与動物の脳内遺伝子発現プロファイルとEGF投与ラットの脳内遺伝子発現プロファイルとを比較検討する。

④ ドパミン遮断薬、セロトニン遮断薬の効果を評価する。

⑤ アンフェタミン投与動物とEGF投与ラットとの脳スライスをを用いて抑制性神経伝達の変化を中心に検討する。

## 2. 神経薬理学的研究

### (1) $\kappa$ 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

$\kappa$ 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、 $\kappa$ 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 $\mu$ 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、 $\kappa$ 受容体作動薬あるいは $\mu$ 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、 $\kappa$ 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

メタンフェタミンおよびモルヒネにより誘発される精神障害や依存形成における細胞外マトリックス（ニューログリカンC）と分解酵素系〔組織プラスミノゲンアクチベーター（t-PA）、マトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）、メタロプロテアーゼ阻害因子（TIMP）など〕の役割を解析するために、依存性薬物を連続投与した時のこれら分子の発現変化を調べる。さらに、t-PAに関しては遺伝子欠損マウスを用いて、その他の分子についてはアンチセンスオリゴヌクレオチドを用いて、薬物依存における細胞外マトリックスと細胞外プロテアーゼ系の役割を明らかにする。

#### 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依存メカニズムを解明するために、条件性場所嗜好反応の発現に関連する細胞内内シグナルについて検討する。さらに、種々の遺伝子欠損マウスを用いて薬物自己投与試験を行い、依存性薬物を強迫的に摂取する神経メカニズムを明らかにする。

#### ③ モルヒネ耐性および依存の薬物療法に関する研究

モルヒネ依存に対する新規化合物ネフィラセタムの効果について、ラットにおける薬物弁別試験法を用いて検討する。

### (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

中枢ヒスタミンのフェンサイクリジンによる異常行動および依存形成に対する役割を検討するために、ヒスタミンH1, H2 および H1/H2 受容体遺伝子ノックアウトマウス

を用いて、フェンサイクリジン（1mg/kg）を急性および慢性投与した時の自発運動量の変化を測定する。

同時にフェンサイクリジンを投与した前後の遺伝子発現の変化を Serial Analysis of Gene Expression 法によって調べ、中枢ヒスタミンの調節するフェンサイクリジンによる異常行動および依存形成に関連する神経回路網を同定する。

### (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。また平成13年度の研究により、FK506はドパミンD1受容体の選択的アゴニストにより誘発される行動には影響せず、一方、D2受容体の選択的アゴニストにより誘発される行動は増強することが明らかとなった。今年度は、FK506のメタンフェタミンとD2受容体の選択的アゴニストに及ぼす影響の違いをc-fosを用いて調べる。このことはメタンフェタミンの行動毒性における作用機序を解明するのに有用であると思われる。

## 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 $\mu$ 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 $\kappa$ 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。即ち、H12~13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、 $\kappa$ 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) 導入する芳香環種類の検討、2) 脂肪環導入の検討、3) 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 覚せい剤使用者を対象とした画像診断法に関する研究

平成12年度は覚せい剤使用者では脳内ドパミントランスporter密度が有意に低下しており、それは精神症状や覚せい剤使用期間と有意な相関があることをPETを用いて明らかとした。また、平成13年度は覚せい剤使用者では脳内エネルギー使用が有意に低下しており、それは精神症状や覚せい剤使用期間と有意な相関があることをMRSを用いて明らかとした。今年度は、さらに症例を増やし、これらの結果について検証する。

#### ② 覚せい剤による脳内セロトニントランスporter変化

## に関する研究

平成12年度に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開発し、平成13年度に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により得て、またその検査時の血中放射能曲線を採血により得て、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してきている。今年度は、サルにメタンフェタミンを投与した際の脳内セロトニントランスポーター密度の変化を調べる。

### (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試料をふやし、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。13年度までに、本申請機器である“WAVE” DNAフラグメント解析装置（フラグメントコレクター付き）（5年リース）を導入し、良好な結果を得ている。特にセロトニン受容体サブタイプ2Bでのアミノ酸置換を伴う変異R388Wが覚醒剤使用障害患者と非常に強い関連があることを解明し、特許申請を行った。14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、従来のセロトニン受容体に加え、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

13年度までに得られた変異体のうち精神分裂病と強い関連を示すセロトニン5A遺伝子多型P15Sについて抗精神病薬親和性や細胞機能への関与を既に検討した。平成14年度では今回新たに覚醒剤使用障害患者と強い関連を示すことを発見した、セロトニン受容体2B遺伝子多型R388Wについて培養細胞での発現実験を行い、機能や病態生理に関して検討する。

#### (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不応答性疼痛（神経因性疼痛）に対するネフィラセタムの臨床探索研究

モルヒネが奏効しない癌性疼痛（神経因性疼痛）に対するネフィラセタムの鎮痛補助薬としての有効性と安全性を探索的に検討する。

1) 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）。

2) GCPに従った治験を開始する（上期）。

中間評価を実施する（下期）。

II 平成14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 Pur α 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)