

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（名古屋大学医学部附属病院
薬剤部）

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 Arcadlin/N-cadherinの研究（大阪大学大学院医学系研究科）

② AmidaおよびArcに関する研究（大阪大学大学院医学系研究科）

(2) 薬物依存形成時におけるグルタミン酸神経系の可塑的变化（京都大学大学院薬学研究科）

(3) モルヒネにより誘発される遺伝子解析

① モルヒネにより誘発される遺伝子解析（長崎大学医歯薬学総合研究科）

② モルヒネにより誘発される発現変化遺伝子群のクローニングと発現変化解析（長崎大学医歯薬学総合研究科）

(4) 依存形成と脳の発達との関連－脳内サイトカインの役割－（新潟大学脳研究所）

2. 神経薬理学的研究

(1) 薬物依存によって誘発される精神障害の原因となる脳

での分子レベルの変化（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神経機構に関する研究－治療薬の開発を目指して－

① cDNA マイクアレイ法を用いてモルヒネおよびメタンフェタミンによる薬物依存に共通する関連遺伝子の同定および生理機能の解明（名古屋大学医学部附属病院）

② オピオイド系鎮痛薬と精神刺激薬に共通して増加する遺伝子をターゲットとする薬物依存治療・予防薬の開発（名古屋大学医学部附属病院）

③ モルヒネ耐性および依存の薬物療法に関する研究（名古屋大学医学部附属病院）

(3) 依存性薬物の報酬効果の神経機構に関する研究（金沢大学薬学部）

3. 生理学的研究

(1) メタンフェタミンによる回路網異常の電気生理学的研究（大阪大学大学院医学系研究科）

(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神経機構に関する研究－神経回路について－（名古屋大学医学部附属病院）

(3) 依存性薬物により誘発されるトランスポーターの機能変化のPETによる解析（京都大学大学院薬学研究科）

(4) モルヒネ依存形成の神経ネットワークのWGA法による解析（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科）

4. 治療薬開発研究

(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) オピオイド受容体選択的化合物の薬物依存治療薬としての効果（東レ㈱医薬研究所）

(3) 痛患者におけるモルヒネ不応答性疼痛治療薬としての効果（第一製薬㈱）（協力研究）

5. 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院）

(2) 遺伝子多型解析を用いた薬物依存の臨床研究（名古屋大学医学系研究科）

(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（東北大学医学研究科）

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、メタンフェタミンおよびモルヒネ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	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	Arcadlinノックアウトマウスの導入、精神依存形成へのArcadlinの関与	ノックアウトマウスを用いた依存性薬物によるシナプスリモデリングの解析
① Arcadlin/N-cadherinの研究	ArcによるMAP2発現調節機構の解析、Amida結合蛋白質の同定とそれを用いた細胞生物学的解析	Amidaノックアウトおよびトランスジェニックマウスの作製、薬物による回路網異常の解析
② AmidaおよびArcに関する研究	GLT-1遺伝子の脳部位特異的発現によるモルヒネ依存への影響	GLT-1遺伝子の脳部位特異的発現によるメタンフェタミン依存への影響
(2) 薬物依存形成時におけるグルタミン酸神経系の可塑的変化		
(3) モルヒネにより誘発される遺伝子解析	<i>In vivo</i> 標識神経でのモルヒネ誘発遺伝子の同定	<i>In vivo</i> 標識神経でのモルヒネ誘発遺伝子の発現解析
① モルヒネにより誘発される遺伝子解析	<i>In vivo</i> 脳内遺伝子導入によるモルヒネ依存・耐性への影響	脳内局所遺伝子破壊によるモルヒネ依存・耐性への影響
② モルヒネにより誘発される発現変化遺伝子群のクローニングと発現変化解析	依存性薬物のサイトカイン誘導メカニズムを解明する	依存形成における各種サイトカイン作用阻害剤の効果を評価し取りまとめる
(4) 依存性薬物の依存形成と脳の発達との関連-脳内サイトカインの役割	覚せい剤およびモルヒネ投与によるアストロサイトの形態学的変化の比較検討ならびに慢性疼痛下における脳内報酬系のシグナル伝達の変化に関する検討	前年度までの結果をさらに拡大させ、5年間のデータの取りまとめおよび解析を行なう
2. 神経薬理学的研究		
(1) 薬物依存によって誘導される精神障害の原因となる脳での分子レベルの変化		
(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神経機構に関する研究-治療薬の開発を目指して-	依存形成におよぼすTIMP-2の影響の検討	5年間のデータの取りまとめおよび論文投稿
① cDNAマイクロアレイ法を用いてモルヒネおよびメタンフェタミンによる薬物依存に共通する関連遺伝子の同定および生理機能の解明	培養細胞におけるTNF- α 誘導化合物の検索および依存形成に対する検討	tPAの発現を抑制する化合物の検索
② オピオイド系鎮痛薬と精神刺激薬に共通して増加する遺伝子をターゲットとする薬物依存治療・予防薬の開発の開発	ネフィラセタムの薬物弁別に及ぼす影響およびメカニズムの解明	ネフィラセタムの薬物弁別に及ぼす影響およびメカニズムの解明
③ モルヒネ耐性および依存の薬物療法に関する研究	薬物依存におけるニューログリカンCの役割およびメタンフェタミン依存に伴う認知障害のメカニズム解明	5年間のデータの取りまとめおよび論文投稿
(3) 依存性薬物の報酬効果の神経機構に関する研究		
(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	覚醒剤乱用者の脳内H1受容体のPET解析	H1, H2受容体遺伝子多型解析

研究項目	15年度	16年度
3. 生理学的研究	メタンフェタミン投与における側座核でのLTP形成の検討, Arc発現時の側座核での電気生理学的検討	ArcadlinおよびAmidaノックアウトマウスを用いての電気生理学的検討
(1) メタンフェタミンによる回路網異常の電気生理学的解析	TNF- α およびtPAの長期増強記憶に及ぼす影響に関する影響	TNF- α およびtPAの初期応答遺伝子発現への影響
(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神経機構に関する研究—神経回路について—	薬物依存時の糖代謝変化におけるグルタミン酸トランスポーターの関与の解析	グルタミン酸トランスポーター阻害薬のPETリガンドへの応用
(3) 依存性薬物により誘発されるトランスポーターの機能変化のPETによる解析	モルヒネ神経ネットワークの可視化とアンチオピオイド神経系相互作用解析	依存・耐性時の可視化モルヒネ神経ネットワーク内での機能変化
(4) モルヒネ依存形成の神経ネットワークのWGA法による解析	κ 受容体作動薬による鎮痛作用と嫌悪効果発現部位の同定ならびにそれらの効果発現に対する新規 κ 受容体作動薬との比較検討	前年度までの結果をさらに拡大させ、5年間のデータの取りまとめおよび解析を行なう
4. 治療薬開発研究	(1) κ 受容体作動薬による精神症状	オピオイド κ 受容体作動薬TRK-820の行動薬理学的手法による薬物依存治療作用の検討およびそのメカニズム解析
(2) オピオイド受容体選択的化合物の薬物依存治療薬としての効果	P-II試験実施	左記評価
(3) 癌患者におけるモルヒネ不応答性疼痛治療薬としての効果	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/ドパミントランスポーター減少保護に関するサルでのPET研究	左記の例数追加研究と結果評価
5. 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	プラスミノゲン系 (t-PA, PLG, PAI-1), GLT-1, ARC, amida, arcadlinの変異解析と覚醒剤使用障害患者との関連研究	TNF- α , TNF受容体, EGF, PKC γ の変異解析と覚醒剤使用患者との関連研究—覚醒剤使用障害感受性変異の探索と診断システムの構築
(3) 薬物依存の候補遺伝子の多型解析	研究の円滑な遂行のため全体的な総務業務を遂行	当年の統括業務とともに、全研究期間の総まとめ
6. 研究管理		
所要経費(合計)	125百万円	

4. 平成15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 Arcadlin/N-cadherinの研究

メタンフェタミンを連続投与したときに、側座核の arcadlin の発現を確認し、LTPが生じているかどうかを調べ、精神依存形成との関連を調べる。Arcadlinノックアウトマウスを用いて、メタンフェタミンを投与したときの逆耐性現象の発現を、野生系マウスと比較する。ノックアウトマウスの胎児脳から神経細胞を数週間培養し、シナプス形成の変化を調べる。また、免疫組織化学で、可視化することによりシナプスの形態を明らかにする。さらに、ドパミンやcAMPを添加した時の変化を調べ、野生型との違いを明らかにする。

② AmidaおよびArcに関する研究

ArcおよびAmidaに特異的な抗体を作成する。これを用いて、メタンフェタミン慢性投与時における、側座核や線条体での神経細胞死を免疫組織化学的に調べる。また、ArcによるMAP2の発現抑制機構については、MAP2のmRNAや蛋白量の変化を調べる。さらに、calpain阻害薬によりArc発現が増加するので、この機序を明らかにすることによりMAP2抑制機構を明らかにする。また、培養神経細胞を用いて、ビデオカメラにより、Arcによる樹状突起形成の異常をモニターする。メタンフェタミンの慢性投与により、脳内MAP2量が変化するかどうかを調べる。さらに、大脳皮質や海馬にアデノウイルスベクターを用いてArcを発現させ、MAP2の発現変化と、樹状突起の形態変化を調べる。

(2) 薬物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

第I期において、薬物依存形成時のグルタミン酸神経系の可塑的变化に関与する候補遺伝子の一つとしてグリア型グルタミン酸トランスポーターGLT-1を見いだした。

平成15年度は、グルタミン酸トランスポーター阻害薬DL-TBOAあるいは活性化薬MS-153を用いて、モルヒネ、メタンフェタミンやコカインといった依存性薬物による精神依存の形成に対する脳内グルタミン酸トランスポーターの関与を、条件付け場所嗜好性試験により行動薬理的に検討する。

また、薬物依存時の脳内GLT-1蛋白あるいは他のグルタミン酸トランスポーターの細胞膜表面への局在の変化をWestern blot法および免疫組織学的手法により検討し、グルタミン酸トランスポーターの機能的変化を明らかにする。

前年度までにGLT-1遺伝子を組み込んだアデノウイルスベクターを完成させ、すでに培養細胞レベルでのGLT-1蛋白の機能的発現を確認しているが、15年度は本アデノウイルスベクターを、モルヒネ身体依存との関連が指摘さ

れている青斑核に微量注入し、その発現を確認するとともに、身体的な禁断症状発現への影響を検討する。同時に、依存性薬物の精神依存との関連が指摘されている側座核にGLT-1を過剰発現させ、モルヒネによる精神依存への影響を条件付け場所嗜好性試験により検討する。

(3) モルヒネ依存と神経回路可塑的応答の分子生物学

① モルヒネにより誘発される発現変化遺伝子群のクローニングと発現変化解析

*In vivo*脳内遺伝子導入法によりMOPp(BAC)-EGFP, MOPp(BAC)-WGA-EGFPを導入し、MOP発現細胞及びその下流の二次神経を標識する。マイクロダイセクション法により標的領域あるいは標的単一細胞を単離し、モルヒネ慢性投与により発現変動を示す遺伝子群をRT-PCRサブトラクション法により網羅的にクローニングする。得られた候補遺伝子のモルヒネ依存・耐性時の発現変動をリアルタイムPCR法により順次確認する。

② 脳内遺伝子発現による依存・耐性形成関連遺伝子の機能解析

モルヒネ依存・耐性形成に応じた遺伝子発現変化を見いだしたものについて、発現ベクター、アンチセンスオリゴヌクレオチド、あるいはsiRNAの*in vivo*脳内導入法により、モルヒネ依存・耐性形成における各遺伝子の役割を検証する。

(4) 依存形成と脳の発達との関連—脳内サイトカインの役割—

神経栄養因子である上皮成長因子(EGF)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(アンフェタミンやコカイン)への感受性変化が前年度観察されたので、そのメカニズムを更に分子レベルで解析するとともにその依存形成阻止に向けた薬物の探索を開始する。また、これら依存薬の上皮成長因子ファミリーの薬理作用を探るべく、モノアミン系の関与を中心に1)組織化学的、2)分子生物学的、3)神経薬理学的手法、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。

① EGF投与ラットのアンフェタミン感受性亢進現象を運動量測定以外に驚愕反応等の認知行動アッセイを用いてより詳細に評価する。

② アンフェタミンやコカインの慢性投与による依存現象が、種々のチロシンキナーゼ阻害剤で阻止できるうるか比較検討する。

③ アンフェタミンによる脳内EGFの遊離が、どのドパミン受容体に依存しているか確定させるため、ドパミン遮断薬、セロトニン遮断薬の効果を評価する。

④ EGFファミリー因子の脳内急性投与と依存薬の相互作用をより詳しく分子レベルで評価する。

2. 神経薬理学的研究

(1) 薬物依存によって誘導される精神障害の原因となる脳での分子レベルの変化(星薬科大学)

覚せい剤単回投与および慢性投与による側坐核内 dopamine 遊離作用の分子機構を詳細に検討する。また、覚せい剤依存時におけるアストロサイトの役割をより詳細に検討し、覚せい剤依存下での神経-グリア連関を機能解剖学的に解析する。一方、morphineなどの μ 受容体作動薬およびnaloxoneなどの μ 受容体拮抗薬の慢性処置による μ 受容体のトラフィックの変化を神経・グリアの共培養、グリア単独培養細胞および組織切片を使用して詳細に検討する。また、これらの条件下における内因性opioid神経回路の生理的適応を検討する目的で、opioid神経と連動している神経系の挙動を機能形態学的に検討し、opioid神経周辺におけるシナプス伝達効率の変化を明確にする。さらには、現在、臨床における疼痛治療は、がん疼痛のような激しい痛みの存在下ではmorphineを長期使用しても精神依存および鎮痛耐性は形成されないという臨床上の経験を基に進められているが、これらの科学的根拠は未だに十分とは言えないため、平成14年度の結果をベースに、慢性疼痛下における脳内報酬系のシグナル伝達の変化についても詳細に検討する。

(2) オピオイド系鎮痛薬と精神刺激薬に共通した依存形成の神経機構に関する研究—治療薬の開発を目指して—

① cDNA マイクロアレイ法を用いてモルヒネおよびメタンフェタミンによる薬物依存に共通する関連遺伝子の同定および生理機能の解明

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], 神経栄養因子 (GDNF) 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とGDNF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 オピオイド系鎮痛薬と精神刺激薬に共通して増加する遺伝子をターゲットとする薬物依存治療・予防薬の開発

第I期で我々が見出してきたモルヒネおよびメタンフェタミン共通の関連遺伝子の発現を調節するような化合物の検索および依存形成の抑制作用を検討する。

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作用メカニズムについて薬物弁別試験法を用いて検討する。また、メタンフェタミンに対する効果について検討する。

(3) 依存性薬物の報酬効果の神経機構に関する研究

MAPとMORの依存形成に共通して関与する候補分子としDNAマイクロアレイを用いて発見したニューログリカンC (NGC) について、その遺伝子およびタンパク発現を詳細に検討する。また、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NGCの役割を明らかにする。さらに、MAPの乱用・依存に伴う認知障害のメカニズムについて行動薬理的に解析する。

3. 生理学的研究

(1) メタンフェタミンによる回路網異常の電気生理学的研究

メタンフェタミンを連続投与したときに、側座核のarcadlinの発現を確認し、側座核スライスを用いてLTPが生じているかどうかを電気生理学的に調べ、精神依存形成との関連性を追求する。また、Arcadlinノックアウトマウスを用いて同様の実験を行う。大脳皮質や海馬にアデノウイルスベクターを用いてArcを過剰発現させ、MAP2の発現抑制を引き起こし、この時の回路網異常を電気生理学的に調べる。

(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神経機構に関する研究—神経回路について—

我々が今までに依存との関連を詳細に検討してきている腫瘍壊死因子が薬物依存マウス脳におけるc-Fos発現におよぼす作用について組織免疫染色法、ウエスタンブロットまたはリアルタイムRT-PCRで検討する。c-Fosの発現を調節している可能性が考えられる遺伝子については培養初代ドパミン神経細胞を用いてドパミン遊離や神経回路形成への影響について検討する。

広島大学・石原熊寿助教授を本研究課題の研究協力者として迎え、側座核におけるLTPの測定系の確立を試み、第I期で名大グループが見出した薬物関連遺伝子のノックアウトマウスを用いて、モルヒネやメタンフェタミンの応答性を検討し、薬物依存に関連する神経回路網を解明する。

(3) 依存性薬物により誘発されるトランスポーターの機能変化のPETによる解析

研究協力者の京都大学薬学研究科の佐治英郎教授らと共に、 $[^{18}\text{F}]$ deoxyglucoseを用いたPETインビボイメージングにより、依存性薬物による依存時のラット脳内グリア細胞での糖代謝を測定し、その活性化を検討する。

さらに、薬物依存時の脳内グルタミン酸トランスポーターの動態をイメージングするため、グルタミン酸トランスポーターに選択的なりガンドを放射性ヨウ素又はフッ素で標識する。候補リガンドとして、グルタミン酸トランスポーターに高選択性・高親和性であり、かつグルタミン酸受容体には親和性がないことが知られるグルタミン酸トランスポーター阻害薬DL-TBOAあるいはその関連化合物を先ず取り上げる予定である。また、その放射性標識リガンドのグルタミン酸トランスポーターへの親和性および選択性を確認する。

(4) モルヒネ依存形成の神経ネットワークのWGA法による解析

① モルヒネ依存・耐性形成の神経ネットワークの可視化 MOP発現神経細胞、及びその下流の二次神経をMOPp

(BAC) - DsRed2及びWGA-EGFPにより可視化する。同時に依存・耐性形成に關与するNMDA受容体 $\epsilon 1$ サブユニットを発現する神経細胞を免疫染色により同定する。あるいはノシセプチン受容体ノックアウトマウスのヘテロ接合体を用いて、ノシセプチン受容体発現細胞を β ガラクトシダーゼ活性染色により同定し、オピオイド神経系との連関を組織化学的に明らかにする。

② モルヒネ依存・耐性時の神経ネットワーク特性の機能解析

モルヒネ依存・耐性に応じた活性化が知られているMAPKやCREBが、モルヒネ神経ネットワークのどの部位でいつ活性化されるかをWGA-EGFP標識により可視化した組織標本のMAPKやCREBリン酸化抗体による免疫組織染色により解析する。

2. 薬化学研究

(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 受容体の脳内分布を明確にし、 κ 受容体作動薬による弁別刺激効果(精神症状)や動機づけ効果(報酬効果ならびに嫌悪効果)を発現する脳内部位と鎮痛効果発現部位の同定を行う。また、morphine抵抗性の痛みである神経因性疼痛の緩和に対する κ 受容体作動薬の有用性についても検討を行う。さらには、 μ および κ 受容体との共存や相互作用の分子機構を細胞内情報伝達機構の解析をもとに明らかにすることを目標とする。一方、 κ 受容体の細分類を薬理的検討によって行い、U-50,488Hなど既存の κ_1 受容体作動薬とTRK-820による精神症状、報酬効果ならびに嫌悪効果の発現の相違などについて比較検討を行う。

(2) オピオイド受容体選択的化合物の薬物依存治療薬としての効果

A. 得られたリガンドの薬理学的研究

当社で見いだされたオピオイド κ アゴニストであるTRK-820を中心に、選択的オピオイドリガンドの薬物依存治療薬および鎮痛薬としての適用可能性に関する検証をさらに進める。具体的項目として以下のものを予定している。

- ・各種行動薬理学実験による薬物プロファイルの検討
- ・各種薬物依存モデルにおける治療、および予防効果の検討
- ・他社リガンドとの比較実験
- ・各種疼痛モデルにおける効果の検討

B. さらなる構造活性相関情報の取得

将来にわたり、より効率的なリガンド探索を行うため、計画的な誘導体合成および化合物評価を行い、構造活性相関に関する情報を取得する。

(3) 癌患者におけるモルヒネ不応性疼痛治療薬としての効果

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、適格症例を確保する(上期)。

2) 中間評価を実施する(下期)。

5. 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

覚せい剤使用者と健常者を対象としたPET検査により、覚せい剤使用者では脳内ドパミントランスポーター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てきた。また、MRS検査により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、これも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。さらに、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、非麻酔下でサルにおける測定法を確立した。ところで我々はこれらの障害発現にドパミン酸化物質が大きく関わっていると考察しており、その酸化物質の代謝に関わるグルタチオンとの関連において研究を進める。

そこで今年度は、

- 1) 覚せい剤使用者と健常者を対象にPETを用いてセロトニントランスポーターの密度について調べる。
- 2) サルを対象に覚せい剤とN-acetylcysteineを用いてPETによるドパミントランスポーター密度の変化を調べる。
- 3) 覚せい剤使用者と健常者を対象にグルタチオン・トランスフェラーゼの遺伝子多型を調べる。

(2) 遺伝子多型解析を用いた薬物依存の臨床研究

精神症状の発症に關与することが知られているドーパミン神経系やその関連が示唆されているシグマ受容体やNMDA受容体等の遺伝子多型がメタンフェタミン精神病やメタンフェタミン依存症患者にみられる精神症状の成因にどのような影響を及ぼしているかについて多角的な側面からの検討を行うとともに、メタンフェタミン精神病あるいはメタンフェタミン依存症患者に關連する遺伝子多型を探索する。本年度はメタンフェタミン精神病またはメタンフェタミン依存症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試料及び臨床データのある対象数をふやすとともに、メタンフェタミン精神病と類似の精神症状を呈する統合失調症においてわれわれが健常対照群との間で有意な差を見出したクロモグラニンB遺伝子多型に存在する遺伝子多型との関連についても調べ、メタンフェタミンで誘発される精神症状との間にどのような関連があるかについて詳細な検討を行う。

(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)

① 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。14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年リリース)を導入し、良好な結果を得ている。特に5-HT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、5-HT受容体サブタイプ4受容体遺伝子でのハプロタイプA-Tが統合失調症との関連を示すことを見出し、いずれも特許申請を行った。15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、従来行ってきた5-HT系、GABA系受容体等のサブユニットに加え、本プロジェクトの他のグループの成果を踏まえ、Amida, Arc, グリア型グルタミントランスポーターGLT-1, NMDA受容体e1等での変異解析をすすめていく予定である。

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覚醒剤使用障害患者以外の覚醒剤使用障害との合併が多く、診断的に異同が論じられている各種精神障害、すなわち気分障害、統合失調症、不安障害、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。また、物質関連障害の治療に利用されている各種向精神薬の治療反応性と各変異体との関連についても検討する。

(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

第I期の動物実験から結果を踏まえ、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を用いて調べる。さらに第I期のSAGE法の結果を踏まえ、薬物依存症および薬物精神病患者に共通な病因候補遺伝子多型解析を行う。

II 平成15年度における実施体制

研究項目	担当機関	研究担当者
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 Arcadlin/N-cadherinの研究 ② Amida および Arcに関する研究	大阪大学大学院医学研究科	三木直正
(2) 薬物依存形成時におけるグルタミン酸神経系の可塑的变化	京都大学大学院薬学研究科	佐藤公道
(3) モルヒネにより誘発される遺伝子解析 ① モルヒネにより誘発される遺伝子解析 ② モルヒネにより誘発される発現変化遺伝子群のクローニングと発現変化解析	長崎大学薬学部	植田弘師
(4) 依存性薬物の依存形成と脳の発達との関連—脳内サイトカインの役割	新潟大学脳研究所	那波宏之
2. 神経薬理学的研究		
(1) 薬物依存によって誘導される精神障害の原因となる脳での分子レベルの変化	星薬科大学	鈴木勉
(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神経機構に関する研究—治療薬の開発を目指して— ① cDNA マイクアレイ法を用いてモルヒネおよびメタンフェタミンによる薬物依存に共通する関連遺伝子の同定および生理機能の解明 ② オピオイド系鎮痛薬と精神刺激薬に共通して増加する遺伝子をターゲットとする薬物依存治療・予防薬の開発 ③ モルヒネ耐性および依存の薬物療法に関する研究	名古屋大学医学部附属病院	新田淳美
(3) 依存性薬物の報酬効果の神経機構に関する研究	金沢大学薬学部	山田清文
(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
3. 生理学的研究		
(1) メタンフェタミンによる回路網異常の電気生理学的研究	大阪大学大学院医学研究科	三木直正
(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神経機構に関する研究—神経回路について—	名古屋大学医学部附属病院	新田淳美
(3) 依存性薬物により誘発されるトランスポーターの機能変化のPETによる解析	京都大学大学院薬学研究科	佐藤公道
(4) モルヒネ依存形成の神経ネットワークのWGA-法による解析	長崎大学薬学部	植田弘師

研 究 項 目	担 当 機 関	研究担当者
4. 治療薬開発研究		
(1) κ 受容体作動薬による精神症状	星薬科大学	鈴木 勉
(2) オピオイド受容体選択的化合物の薬物依存治療薬としての効果	東レ(株)医薬研究所	長瀬 博
(3) 癌患者におけるモルヒネ不応答性疼痛治療薬としての効果	第一製薬(株)開発企画部	降矢 朗行
5. 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院	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	名古屋大学大学院医学研究科	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
6. 研究管理	名古屋大学院医部付属病院	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
三木 直正	大阪大学 大学院医学系研究科 教授
佐藤 公道	京都大学 大学院薬学研究科 教授
植田 弘師	長崎大学 医歯薬学総合研究科 教授
那波 宏之	新潟大学 脳研究所 教授
鈴木 勉	星薬科大学 教授
伊藤 千裕	東北大学 医学部附属病院 講師
長瀬 博	東レ(株) 医薬研究所 副所長
伊豫 雅臣	千葉大学 医学部 教授
稲田 俊也	名古屋大学 大学院医学系研究科 助教授
尾崎 紀夫	藤田保健衛生大学 医学部 教授
山田 清文	金沢大学 薬学部 教授
新田 淳美	名古屋大学 医学部附属病院薬剤部 助教授
降矢 朗行	第一製薬(株) 理事, 開発企画部長

(注：○は研究管理統括者)