

(H12~14年、第Ⅰ期)

平成14年度予算額

1.1億円(予定)

研究代表者:鍋島俊隆

名古屋大学他10機関

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

<研究の概要・目標>

1 何を目指しているのか

メタフェタミン及びモルヒネに焦点を絞り、これら依存性薬物により誘発される精神障害の機構を解明し、診断、予防、治療の方法の確立を目指す。

(第Ⅰ期の目標)

- ・薬物依存に関する遺伝子の同定
 - ・モルヒネに代わる依存性の少ない鎮痛薬の候補物質の合成
 - ・薬物依存により誘発される精神障害の遺伝子診断と画像診断方法の開発
- (第Ⅱ期の目標)
薬物依存により誘発される精神障害の予防及び治療法の開発

2 何を研究しているのか

- ・依存性薬物により誘発される精神障害に関する分子の同定と機構解析
- ・PETを用いた精神障害の画像診断法
- ・薬物依存に対する脆弱性の遺伝子診断

3 何が新しいのか

依存性薬物による耐性、及び精神障害のメカニズムを分子レベルで解明し、その診断、予防、治療方法を確立すること。

<諸外国の現状>

1 現状及び我が国の水準

- ・依存性薬物の作用点である受容体について次々にスクリーニングされてきている。しかし精神障害における分子機構はまだ、解明されていない。

- ・我が国においても、作用点については、いくつかのスクリーニングが行われている。しかし、基礎研究分野間の連携や基礎と臨床研究との有機的連携が少ない。

メタフェタミン：通称「ヒロポン」と呼ばれる中枢神経系興奮薬。若い世代に急速に広まっている。

<研究進展・成果がもたらす利点>

1 世界の水準との関係

- ・メタフェタミンやモルヒネの依存は、世界的に拡散しつつあるがこの分野では日本がリードしており、WHOでも我が国の研究成果に注目している。

2 波及効果

- ・本研究により心身症、神経症、精神分裂病などの心因性および内因性精神障害の機構の解明に多大な貢献。
- ・覚醒剤の乱用に対する対策やモルヒネなどの医療用麻薬の適正使用など、国民生活に直接関係する社会的问题、医学的问题の解決に多大な貢献。

依存性薬物により誘発される精神障害の予防および治療法の確立

依存性薬物により誘発される精神障害の機構解明

分子生物学的研究

依存形成に伴う長期的な脳機能の変化に関する遺伝子、遺伝子産物の解析

阪大

メンフェタミンに誘発される遺伝子解析

京大

モルヒネにより誘発される神経伝達物質レセプター変化解析

長崎大

モルヒネより誘発される遺伝子解析

新潟大

薬物依存と栄養因子

神経薬理学的研究

依存性薬物に共通する分子の解析と依存発現メカニズムの解析

星薬科大

モルヒネの依存性と精神障害

名古屋大

モルヒネとメンフェタミンの薬物依存の共通機構解析

金沢大

依存性薬物の報酬効果の神経機構解析

東北大

メンフェタミンと脳内アミン

精神障害の画像・遺伝子診断方法の確立

治療薬開発研究

モルヒネに変わる依存性、精神障害のない鎮痛薬の合成、臨床応用

東レ

依存性の少ない鎮痛薬の合成

第一製薬(協力研究)

新しいモルヒネ鎮痛補助薬・依存抑制薬開発

臨床医学研究

薬物依存により誘発される精神障害の画像・遺伝子診断方法の確立

千葉大学

ヒト薬物依存患者のPET解析

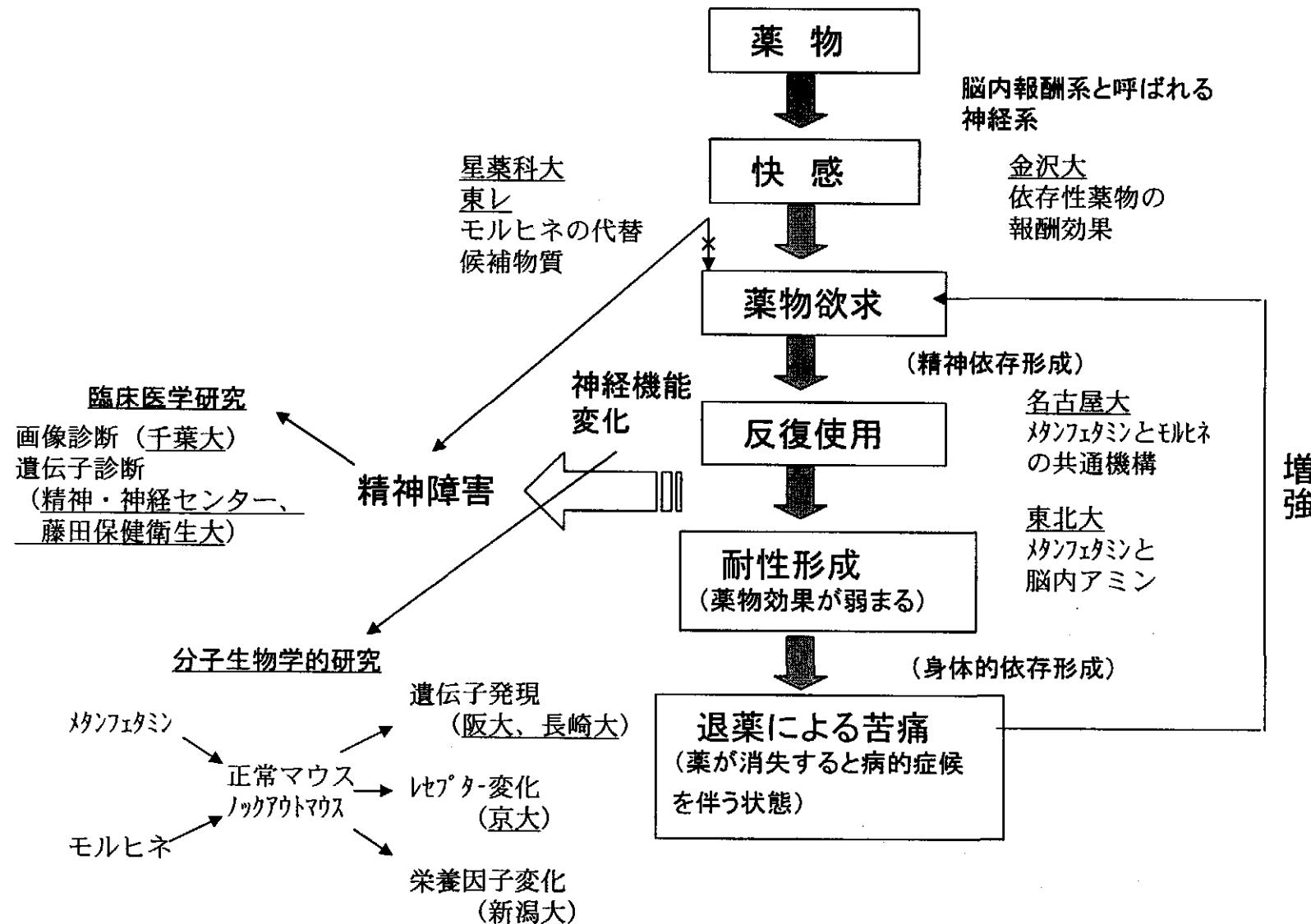
精神・神経センター

ヒト薬物依存患者を対象にした薬物依存を起こす遺伝子解析

藤田保健衛生大

ヒト薬物依存患者を対象にした脳内報酬系に関する遺伝子解析

依存性薬物による精神障害の機構の解明



第Ⅰ期研究における所用経費

「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」

(単位:千円)

研究項目	担当機関等	研究担当者	所用経費	H12	H13	H14
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	大阪大学大学院医学研究科	三木直正	25,496	9,201	9,287	7,008
(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	京都大学大学院薬学研究科	佐藤公道	22,605	8,302	8,303	6,000
(3) モルヒネ依存と神経回路可塑的応答の分子生物学	長崎大学薬学部	植田弘師	27,242	9,244	10,998	7,000
(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	那波宏之	23,018	6,743	9,334	6,941
2. 神經薬理学的研究						
(1) κ受容体作動薬による精神症状とその発現機構	星薬科大学	鈴木 勉	27,139	8,322	9,816	9,001
(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	名古屋大学医学部附属病院	山田清文(H12.13) 新田淳美(H14~)	138,992	34,793	39,620	64,579
(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系研究院	伊藤千裕	7,617	3,389	3,228	1,000
(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年度は浜松医科大学にて。当研究はH13年度をもって終了)	千葉大学大学院医学研究院	伊豫雅臣	2,213	1,103	1,110	-
(5) 脳内報酬系に関与する物質の探索 (当研究はH13年度をもって終了)	藤田保健衛生大学医学部	尾崎紀夫	1,076	525	551	-
(6) 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	10,000	-	-	10,000
3. 薬化学研究						
(1) オピオイド受容体選択性の化合物の合理的設計と合成	東レ株式会社医薬研究所	長瀬 博	5,877	2,205	2,205	1,467
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院	伊豫雅臣	19,651	6,747	6,405	6,499
(2) 遺伝子多型解析を用いた薬物依存の臨床研究	厚生省国立精神・神経センター精神保健研究所(H12,13) 名古屋大学医学部(H14より)	福田俊也	9,000	3,000	3,000	3,000
(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	19,044	6,521	6,847	5,676
5. 研究課題の推進		鍋島俊隆	6,548	2,184	2,275	2,087
	合計		345,516	102,279	112,979	130,258

第Ⅰ期研究における所用経費

「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」

(単位:千円)

研究項目	担当機関等	研究担当者	所用経費	H12	H13	H14
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	大阪大学大学院医学研究科	三木直正	25,496	9,201	9,287	7,008
(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変化	京都大学大学院医学研究科	佐藤公道	22,605	8,302	8,303	6,000
(3) モルヒネ依存と神経回路可塑的応答の分子生物学	長崎大学薬学部	植田弘師	27,242	9,244	10,998	7,000
(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	那波宏之	23,018	6,743	9,334	6,941
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	星葉科大学	鈴木 勉	27,139	8,322	9,816	9,001
(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	名古屋大学医学部附属病院	山田清文(H12,13) 新田淳美(H14~)	138,992	34,793	39,620	64,579
(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系研究院	伊藤千裕	7,617	3,389	3,228	1,000
(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年度は浜松医科大学にて。当研究はH13年度をもって終了)	千葉大学大学院医学研究院	伊豫雅臣	2,213	1,103	1,110	—
(5) 脳内報酬系に関与する物質の探索 (当研究はH13年度をもって終了)	藤田保健衛生大学医学部	尾崎紀夫	1,076	525	551	—
(6) 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	10,000	—	—	10,000
3. 薬化学研究						
(1) オピオイド受容体選択性の化合物の合理的設計と合成	東レ株式会社医薬研究所	長瀬 博	5,877	2,205	2,205	1,467
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院	伊豫雅臣	19,651	6,747	6,405	6,499
(2) 遺伝子多型解析を用いた薬物依存の臨床研究	厚生省国立精神・神経センター精神保健研究所(H12,13) 名古屋大学医学部(H14より)	福田俊也	9,000	3,000	3,000	3,000
(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	19,044	6,521	6,847	5,676
5. 研究課題の推進		鍋島俊隆	6,546	2,184	2,275	2,087
		合計	345,516	102,279	112,979	130,258

成果の概要

課題名（研究代表者）：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（鍋島俊隆）

【研究成果の概要】

第1の目標である「薬物依存に関する遺伝子の同定」の研究成果として、様々な切り口からモルヒネおよびメタンフェタミンの薬物依存に関する遺伝子産物を同定した[Arcadlin, Arc, Amida, ノシセプチン受容体, NMDA受容体、グルタミン酸トランスポーターGLT-1、サイトカイン類、TNF- α 、組織由来プラスミノーゲン活性化因子(t-PA)、オピオイド κ 受容体、ヒスタミン受容体、カルシニューリンなど]。

第2の目標である「モルヒネに代わる依存性の少ない鎮痛薬の候補物質の合成」の研究成果として、モルヒネに代わる依存性の少ない鎮痛薬（選択的オピオイド κ 受容体アゴニスト TRK-820）の合成に成功した。さらに、メタンフェタミンにより誘発される精神障害に対して予防あるいは治療効果を有する依存治療薬候補物質を見いだした。

第3の目標である「薬物依存により誘発される精神障害の遺伝子診断と画像解析の開発」のために、覚醒剤使用患者におけるポジトロンCT(PET)および核磁気共鳴スペクトロスコピー(MRS)を用いた脳画像診断研究を実施した。その結果、覚醒剤使用期間や精神症状重症度に対応したドバミントランスポーターやエネルギー代謝の異常を明らかにした。さらに、薬物依存により誘発される精神障害の遺伝子診断に関する研究では、候補遺伝子の遺伝子多型(SNP)と覚醒剤により誘発される精神障害との関連性を解析し、セロトニン受容体5-HT2B, 5-HT4およびドバミン受容体DR-D1と覚醒剤精神病との関連性を明らかにした。

各研究項目の成果は以下の通りである。

分子生物学的研究

(1) 依存性薬物による精神病発症の分子生物学的研究（三木直正）

1. Arcadlin と N-cadherin について依存性薬物に対する強化効果との関連から追及した。Arcadlin は、1999 年に当該研究室でクローニングした最初期遺伝子で、次のような性質を見出した。1) 神経活動により誘導される。2) ドバミンにより誘導される。3) cAMP により Arcadlin が誘導される。4) LTP 形成に関与している。5) N-cadherin と結合し、グルタミン酸シナプスの強化に関与している。
2. Arc および Amida について興奮薬精神病の成因との関連から追及した。Arc については、1) メタンフェタミンにより誘導される。2) Arc mRNA の誘導は細胞内 Ca²⁺の上昇による。3) Arc 蛋白質は、 α -spectrin とホモロジーを持ち、樹状突起で合成される。4) Arc は、MAP2 の発現を抑制し、樹状突起形成の異常を引き起こす。一方、Amida については、1) Arc と結合する蛋白質であり、精巣および脳に多い。2) 2つの核移行シグナルおよび DNA 結合ドメインを持ち、核に局在する。3) 細胞死および細胞増殖抑制作用がある。4) メタンフェタミンにより誘導されない。

(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（佐藤公道）

1. モルヒネ依存動物の脳室内にグルタミン酸トランスポーター阻害薬TB0Aを投与することにより、ナロキソンによって誘発される身体的禁断症状および不快な精神症状が増悪されること、逆にグルタミン酸トランスポーター活性化薬MS-153によりモルヒネの鎮痛作用そのものには影響を与えることなく、モルヒネ反復投与による鎮痛耐性および身体的依存の形成が減弱されることを明らかにした。
2. GLT-1の遺伝子発現がモルヒネ依存ラットの線条体・側坐核、視床などの脳部位で減少し、禁断症候発現後の線条体・側坐核においては増加することを明らかにした。また、禁断症候発現時には、GLT-1の遺伝子発現変化が顕著である線条体と側坐核において細胞外グルタミン酸濃度が増加することを明らかにした。
3. GLT-1の発現はノルアドレナリンおよびドバミン神経系により調節され、その下流のcAMP産生系が関与していること、モルヒネはアストロサイトへ直接作用してcAMP産生系を抑制し、GLT-1の発現を調節することを明らかにした。
4. モルヒネ禁断症候発現時に扁桃体中心核において細胞外グルタミン酸濃度が上昇すること、グルタミン酸受容体拮抗薬を両側扁桃体中心核内へ微量投与するとナロキソン誘発モルヒネ禁断場所嫌悪反応が減弱することを示し、扁桃体中心核のグルタミン酸神経系が不快な精神症状の発現に寄与していることを明らかにした。
5. メタンフェタミンやコカインの反復投与でも側坐核においてGLT-1の発現が減少することを見いだし、GLT-1発現変化によるグルタミン酸神経系の可塑的变化が依存形成の共通のメカニズムの一つである可能性を示唆した。

(3) モルヒネ依存と神経回路可塑的応答の分子生物学（植田弘師）

1. ノシセプチン受容体ノックアウトマウスおよび拮抗薬投与の実験から、ノシセプチン神経系がモルヒネ慢性処置時の依存性・耐性形成に関与することを明らかにした。NMDA受容体 $\epsilon 1$ ノックアウトマウスによる実験結果から、NMDA受容体を介するアンチオピオイド作用は正常時にも機能しているが、モルヒネ慢性処置時にはその作用が増大して耐性形成が起きることを明らかにした。さらに、モルヒネ慢性処置時に脊髄においてノシセプチン受容体mRNA量の上昇を見いだした。また、耐性形成スケジュールでのモルヒネ投与では、前脳および中脳においてNMDA受容体 $\epsilon 1$ 蛋白質量の上昇を見いだし、依存形成のスケジュールでは前脳での発現上昇が確認された。
2. 細胞レベルでは受容体の内在化が急性耐性形成を抑制していること、PKCにより受容体の内在化が抑制されるこ

と、さらに、耐性形成自身にPKCが関与することを明らかにした。

3. マウス μ オピオイド受容体転写調節領域を含むゲノムDNAのクローニングを行い、その下流にEGFPおよびWGA-EGFPを導入した発現ベクターを作製した。このベクターを用いてマウス脳内でのin vivoトランスフェクション法により神経回路標識を可能にした。また、EGFP発現用ベクターを導入したトランジエニックマウスを作製した。

(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（那波宏之）

1. DNAアレイにより精神分裂病死後脳を使った遺伝子発現のプロファイリングを行い、サイトカイン類の変化が上位を占めることを明らかにした。さらに、精神異常症状に伴って有意に変動する遺伝子群の特許申請をした。
2. 依存薬の脳内サイトカイン発現に対する効果を解析し、フェンシクリジンの新生児ラットへの慢性投与により精神分裂病患者と同じ永続的な海馬BDNFの発現上昇が再現された。
3. フェンシクリジンの新生児ラットへの慢性投与により、プレバルスインヒビションや社会性行動において永続的な行動異常が観察された。
4. サイトカイン10種の新生児投与と3種の成熟動物脳内投与を実施し、2種類のサイトカイン投与で依存薬の新生児投与と類似した行動学的異常が再現できた。

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（鈴木 勉）

1. κ 受容体作動薬U-50,488Hは側坐核においてドバミンの遊離を減少し、嫌悪効果を示すことを明らかにした。また、U-50,488Hの弁別刺激効果は κ_1 受容体サブタイプを介して発現し、 σ_1 受容体の活性化ならびに中脳辺縁ドバミン神経系の抑制作用が一部関与していることを明らかにした。
2. モルヒネやメタンフェタミンの慢性投与による依存形成時には脳内報酬系機構において反応性アストロサイトが増殖すること、アストロサイトにはドバミン受容体が存在し、その活性化によりカルシウムシグナル応答を示すことを明らかにした。
3. モルヒネなどの慢性投与による依存形成時に側坐核領域においてNMDA受容体NR2Bサブユニットが増加し、プロテインキナーゼC依存性カルシウムシグナル応答が増大することを明らかにした。
4. 慢性疼痛時にはモルヒネにより活性化される脳内報酬系の機能が著しく低下することを明らかにした。

(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（山田清文、新田淳美）

1. メタンフェタミンおよびモルヒネ依存ラットを作製し、DNAアレイを用いて両薬物依存に共通する関連候補遺伝子(138個)を同定した。この中からシナプス可塑性やリモデリングに関連する分子(TNF- α 、組織由来プラスミノーゲン活性化因子(t-PA)、ニューログリカンC(NGC)、組織由来マトリックスメタロプロテアーゼインヒビター(TIMP))を選択し、薬物依存における役割を解析した。
2. TNF- α はメタンフェタミンの連続投与により脳内で誘導され、精神依存や神経毒性に対して抑制的に作用する依存抑制因子であることを明らかにした。
3. t-PAはモルヒネ処置により脳内で誘導され、モルヒネの身体的および精神依存形成に関与する依存形成因子であることを明らかにした。
4. 脳内カテコールアミン神経系、CREB/CBPを介した転写調節およびNMDA受容体を介したグルタミン酸シグナルが薬物依存の形成に重要な役割を果たしていることを明らかにした。
5. メタンフェタミンの自覚効果・報酬効果の分子メカニズムを解明するための第一段階として、c-Fos免疫染色によりメタンフェタミンの自覚効果に関与する脳部位(側坐核、腹側被蓋野)を明らかにした。
6. 薬物弁別および条件付け場所嗜好試験により、精神刺激薬フェンシクリジンの自覚効果や報酬効果にはNMDA受容体およびcyclic AMPが重要な役割を果たしていることを明らかにした。
7. メタンフェタミンによる場所嗜好反応の発現にはドバミンD1およびD2受容体、ERK-1/2およびカルモジュリンキナーゼIIの活性化が関与していることを明らかにした。
8. 選択的PDE-IV阻害剤ロリプラム、神経ステロイドdehydroepiandrosterone sulfateおよびネフィラセタムはモルヒネの鎮痛効果に影響することなく、モルヒネ耐性と身体的依存の形成を抑制することを明らかにした。

(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（伊藤千裕）

1. ヒスタミン関連遺伝子ノックアウトマウス(ヒスチジン脱炭酸酵素(HDC)およびヒスタミンH1/H2受容子ノックアウトマウス)を用いてメタンフェタミンによる異常行動と依存形成におけるヒスタミン神経系の役割を検討した。
2. 中枢ヒスタミンはH1およびH2受容体を介して、線条体のドバミンや間脳のGABA作動性神経系での異常を改善することにより、メタンフェタミンによる異常行動および依存形成を抑制することを明らかにした。
3. メタンフェタミンおよびフェンシクリジンにより誘発される異常行動および依存形成に共通して関連する脳内分子をSAGE法で包括的に検討した結果、ほとんどはこれまでに機能が同定されていない未知遺伝子であった。
4. 既知の遺伝子としては神経伝達・細胞骨格・接着因子・細胞成長因子・細胞変性因子などが含まれていた。内因性NOS阻害物質L-NDMAを分解する酵素 dimethylarginine dimethylaminohydrolaseの遺伝子発現の減少が見出され、NO伝達の増強が重要であることが示唆された。

(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（伊豫雅臣）

1. メタンフェタミンにより誘発される行動異常および逆耐性にカルシウム依存性脱リン酸化酵素カルシニューリンが関与していることを明らかにした。
 2. カルシニューリンはドパミンD2受容体のシグナル伝達に関与していることを明らかにした。
- (5) 脳内報酬系に関与する物質の探索（尾崎紀夫）
1. 脳内自己刺激行動ラットを用い、報酬系に海馬のオピオイド系が関与していることを明らかにした。

薬化学研究

- (1) オピオイド受容体選択性化合物の合理的設計と合成（長瀬 博）
1. 選択性のオピオイドκ受容体アゴニストTRK-820の創製に成功した。
 - 既存のκアゴニストで問題になっている中枢性副作用（薬物嫌悪効果）が、TRK-820では非常に弱いことより、臨床的に有用で特徴的な薬理プロファイルをもつ薬物であることを示した。
 - 覚せい剤の連続処置によって誘発される場所嗜好反応（精神的薬物依存）に対して、TRK-820が回復を促進すること明らかにし、TRK-820が覚せい剤依存症に対する治療薬になりうることを示した。

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（伊豫雅臣）

1. 覚醒剤使用者11名と年齢層を一致させた健常者9名を対象にPETを用いて脳内ドパミントランスポーター密度を測定した。覚醒剤長期使用により覚醒剤の作用部位であるドパミントランスポーターは障害され、その障害は長期に持続し、また精神病症状発現に強く関与していることを明らかにした。
2. 覚醒剤使用者13名と年齢層を一致させた健常者11名を対象にMRSを用いて基底核におけるN-acetylaspartate (NAA)とcreatine plus phosphocreatine (Cr+PCr)、choline-containing compounds (Cho)の各濃度を測定した。覚醒剤使用により、基底核における細胞脱落は生じていないが、エネルギー利用障害が起きていることを明らかにした。
3. セロトニントランスポーターのリガンドである(+)McN5652およびその非活性異性体である(-)McN5652を[11C]で標識合成した。
4. 脳内では[11C] (-)McN5652に比較して(+)McN5652 の高い取り込みが見られ、特異的結合の存在が示唆されたが、セロトニントランスポーター密度を定量的に測定するための解析用コンピューターソフトの開発は困難であった。

(2) 遺伝子多型解析を用いた薬物依存の臨床研究（稻田俊也）

1. Japanese Genetic Initiative for Drug Abuse (JGIDA)と共同で臨床サンプルを収集した結果、現時点で153サンプルが集まり関連解析に耐えうるサンプル数を得た。
2. ドパミン受容体D1ファミリー遺伝子座位上にある多型と覚醒剤精神病患者との間に有意な関連を認めた。特に、D1遺伝子多型は、覚醒剤依存者にみられる精神症状の発症パターンや発症脆弱性などの表現型を修飾している要因であることが示唆された。

(3) 薬物依存の候補遺伝子の多型解析（尾崎紀夫）

1. JGIDAと共同で収集した臨床サンプルを用いて、5-HT, GABA, およびCannabinoid系の遺伝子を解析した。
2. 対象とした候補遺伝子において多くのSNPを新たに同定した。またSNPのうちアミノ酸置換をきたすものにおいては機能解析も行い、5-HT5A, 5-HT2Cにおいては遺伝子産物に対する影響を明確にした。
3. 覚醒剤使用障害との関連が今回明らかになったのは、5-HT2Bと5-HT4遺伝子多型であり、このうち5-HT2遺伝子上の多型は特許申請に繋げることができた。
4. 5-HT5A遺伝子多型は統合失調症と5-HT4遺伝子多型は强迫性障害との関連を明らかにすることができた。

その他の協力研究

(1) 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（降矢朗行）

1. 神経因性疼痛モデルで鎮痛効果を確認した。
2. 厚生労働省へ治験の届出を行い、治験実施施設（都立豊島病院緩和ケア科）および治験責任医師（向山雄人）を決定し、治験審査委員会での審査・承認を受け、受委託研究契約を締結した。

研究成果公表等の状況

課題名：「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」

研究代表者：名古屋大学大学院医学系研究科教授 鍋島俊隆

【研究成果発表等】

	原著論文による 発表	左記以外の誌上 発表	口頭発表	合 計
国内	22(1) 件	91 件	205(1) 件	318 件
国外	148(18) 件	7 件	111 件	266 件
合計	170(19) 件	98 件	316(1) 件	584 件

(注：既発表論文について記載し投稿中の論文については括弧書きで記載のこと)

Journal	Impact Factor	サブテーマ 1	サブテーマ 2	サブテーマ 3	サブテーマ 4	合計
Proc.Natl.Acad.Sci.	10.896	1				10.896
FASEB J.	8.817		2			8.817
J.Neurosci	8.178	3	2			40.89
J.Biol.Chem.	7.258	3	1			29.032
Am.J.Psychiatry	6.913				1	6.913
Molecular Psychiatry	6.25	1	2		2	31.25
EMBO Report	6.046				1	6.046
Dev.Biol	5.558	2				11.116
Pharmacol.Ther.	5.517		1			5.517
J.Cereb.Blood.Flow.Metab.	5.447				1	6.046
Mol. Cell. Neurosci.	5.446	1				5.446
Biomedical.Rev	5.3		1			5.3
Mol. Pharmacol.	5.297	2				10.598
Exp.Cell Res	5.096	1				5.096
J.Clin Psychopharmacol.	5.052				1	5.052
Free Radical Biol.&Med	5.028		1			5.0282
主要雑誌小計	31	15	10		6	115.87
発表論文合計	101	33	34		34	237.84

注1) サブテーマ2・4に共有した発表の分はテーマ3で計上した。

注2) サブテーマ3を担当の東レの発表についてはサブテーマ2担当の鈴木教授と重複した為、今回の数字には入れていない。

注3) おなじくサブテーマ4担当の第一製薬は、当該テーマについて報告業績なし

注4) 上表の発表論文合計はIF掲載されている論文の合計

受賞等 [件名、受賞者氏名、受賞年月日 等]

(計 7 件)

1. 日本薬学会近畿支部奨励賞「麻薬依存形成・禁断症状発現における脳内グリア型グルタミン酸トランスポーターの役割に関する検討」、中川貴之、平成13年1月19日(サブテーマ1 佐藤 公道)
2. 日本薬学会奨励賞「脳内細胞間情報伝達物質としてのサイトカイン・ケモカイン類に関する検討」、南 雅文、平成13年3月27日(サブテーマ1 佐藤 公道)
3. 宮田専治学術賞(平成13年3月)(サブテーマ2 鈴木 勉)
4. 大谷賞(平成14年5月)(サブテーマ2 鈴木 勉)
5. 日本生物学的精神医学会国際学会発表奨励賞、関根吉統、平成13年8月28日(サブテーマ3 伊豫 雅臣)
6. 財団法人浜松電子工学奨励会高柳研究奨励賞、関根吉統、平成13年11月26日(サブテーマ3 伊豫 雅臣)
7. 日本生物学的精神医学会第10回日本生物学的精神医学会学術賞、関根吉統、平成14年3月13日(サブテーマ3 伊豫 雅臣)

特許出願等 [件名、出願者氏名、出願年月日、特許番号 等]

(計 4 件)

1. 那波 宏之、高橋 均、入谷 修司;精神分裂病により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸を解析する方法、日本2001/7/27出願、特願2001-228038、国際PCT/JP02/07184(サブテーマ1)
2. 尾崎紀夫、岩田伸生:5-HT2B遺伝子の変異ならびに検出方法、日本2001/12/17出願、特許番号:特願2001-397405(サブテーマ3)
3. モルヒナン誘導体および医薬用途(サブテーマ4)
 - ① 出願人 東レ株式会社
 - ② 発明者 長瀬博、河合孝治、川村邦昭、早川潤、遠藤孝
 - ③ 優先日 H4.1.23
 - ④ 出願番号 PCT JP9300080

(注)出願はプロジェクト開始前であるが、本プロジェクト発足後合成した化合物を含むものを参考としてあげた。

4. 薬物依存症治療薬(サブテーマ4)

- ⑤ 出願人 東レ株式会社
- ⑥ 発明者 長瀬博、河合孝治、川村邦昭、早川潤、遠藤孝
- ⑦ 優先日 H9.9.2
- ⑧ 出願番号 PCT JP9803937

(注)出願はプロジェクト開始前であるが、本プロジェクト発足後見いだされたTRK-820の覚せい剤依存治療効果を概念的に包含するものを参考としてあげた。