

依存性薬物の作用機序解明による 脳機能の理解と医療応用



(公財)東京都医学総合研究所
精神行動医学研究分野
依存性薬物プロジェクト
池田和隆

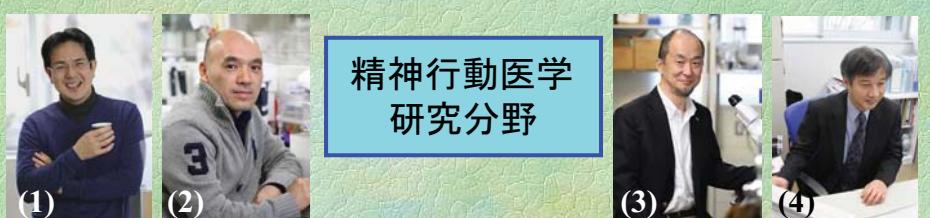


未解明重要疾患の研究を総合的に行い
都民の医療と福祉の向上を目指します

東京都医学総合研究所
理事長:田中啓二
(平成26年文化功労者)



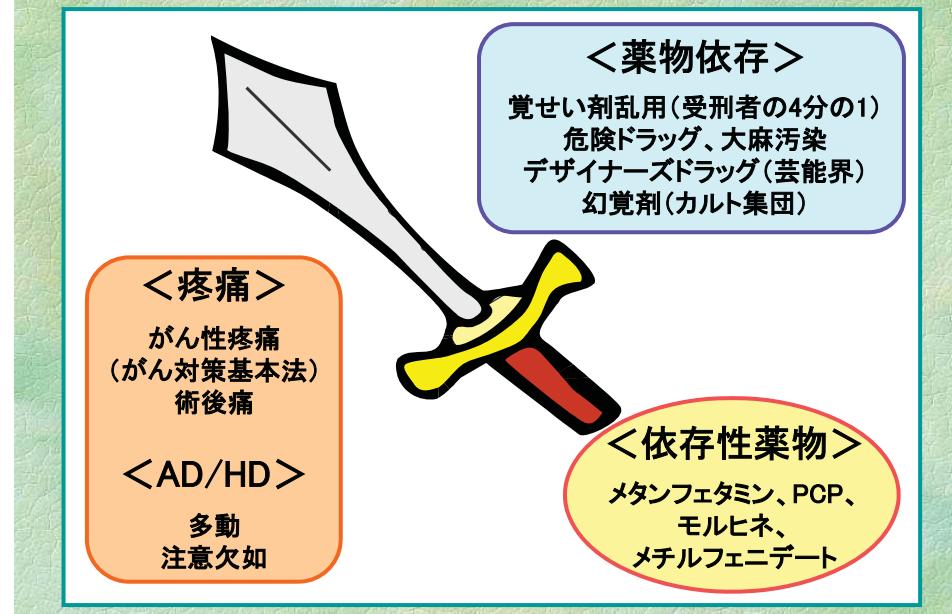
Tokyo Metropolitan Institute of Medical Sciences



精神行動医学 研究分野

- (1)心の健康プロジェクト(西田淳志リーダー)
心の健康づくりのための予防・治療・リハビリ法
- (2)統合失調症プロジェクト(新井誠リーダー)
統合失調症の原因究明と診断・治療法の開発
- (3)うつ病プロジェクト(樋林義孝リーダー)
うつ病の原因究明と診断・治療法の開発
- (4)睡眠プロジェクト(本多真リーダー)
睡眠覚醒制御の解明と睡眠障害の治療法開発
- (5)依存性薬物プロジェクト(池田和隆リーダー)
依存性薬物の作用機序解明とその医療応用

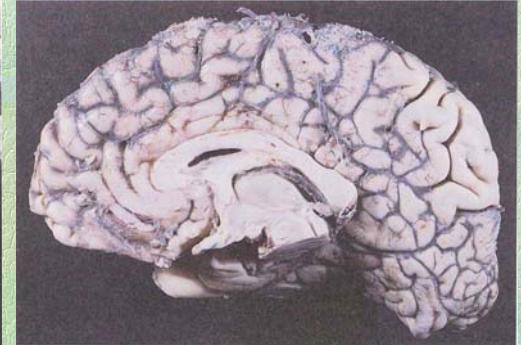
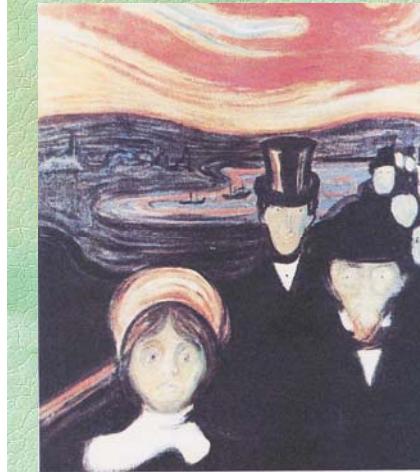
依存性薬物は諸刃の剣



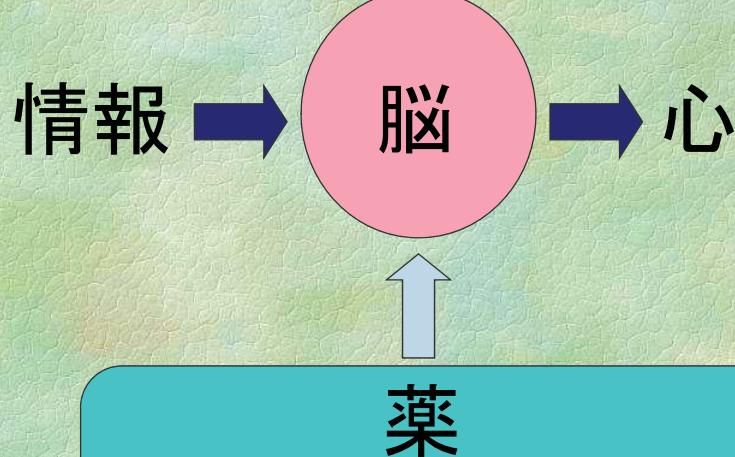
依存性薬物の作用機序解明による 脳機能の理解と医療応用

1. 脳とこころと依存性薬物
2. 依存症治療薬の開発
3. 医療麻薬の適量使用に向けて
4. 難治性抗うつ薬の登場

心は脳の働き

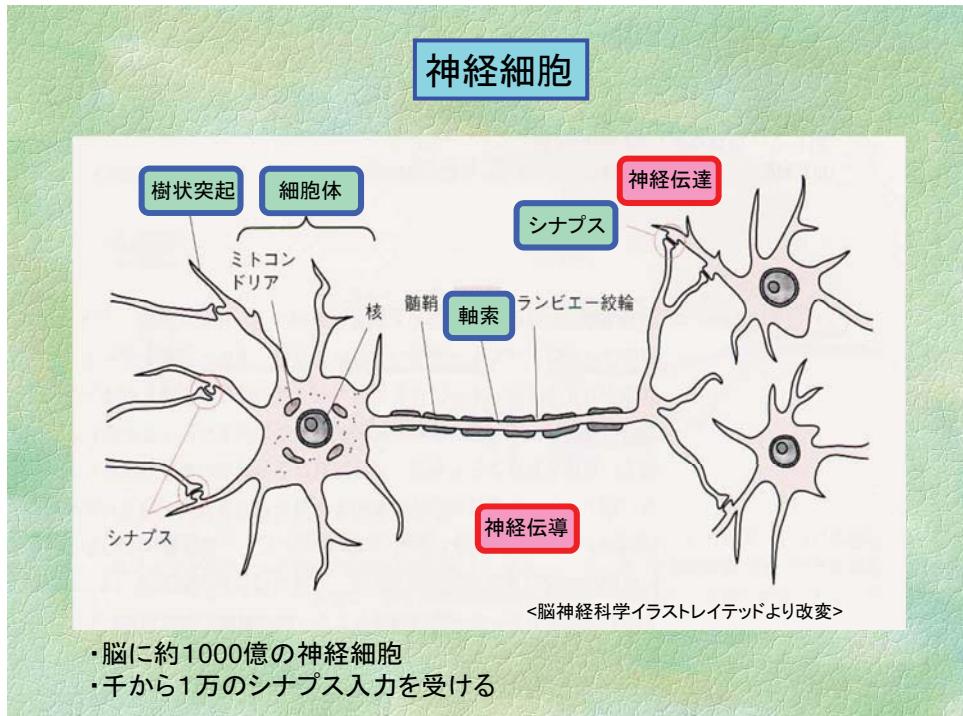


<SAライブラリー脳と薬物より改変>



モルヒネ、コカイン、エタノール、ニコチン、
カナビノイド、抗うつ薬、有機溶剤、…

神経細胞



<脳神経科学イラストレイテッドより改変>

神經伝達物質

アミノ酸

グルタミン酸 <興奮性神經伝達>
ガンマアミノ酪酸(GABA) <抑制性神經伝達>
グリシン <抑制性神經伝達>

アセチルコリン

アミン

ドーパミン(チロシン)
セロトニン(トリプトファン)
ノルアドレナリン(チロシン)
ヒスタミン(ヒスチジン)

アデノシン／ATP

ペプチド(50種類以上)

オピオイドペプチド
ニューロペプチドY
オレキシン
⋮
⋮

依存性薬物と人類

インカ太陽祭
(コカ葉)



ギリシャ神話
(阿片ケシ)

サイケ文化(LSD)



宗教儀式
(マジックマッシュルーム)



阿片窟



「脳と薬物(東京化学同人)」より転載

様々な依存性物質

MDMA
(エクスタシー)



メタンフェタミン



大麻(マリファナ)



オピオイド



コカイン



有機溶剤



幻覚剤



依存性物質の法的分類

覚せい剤: メタンフェタミン、アンフェタミン

麻薬: モルヒネ、コカイン、MDMA、ケタミン、△9-THC、など多数

大麻: 大麻草およびその製品

[乾燥大麻(マリファナ)、大麻樹脂(ハシシ)など]

有機溶剤: トルエン、アセトンなど多数

向精神薬: 睡眠薬、メチルフェニデートなど多数

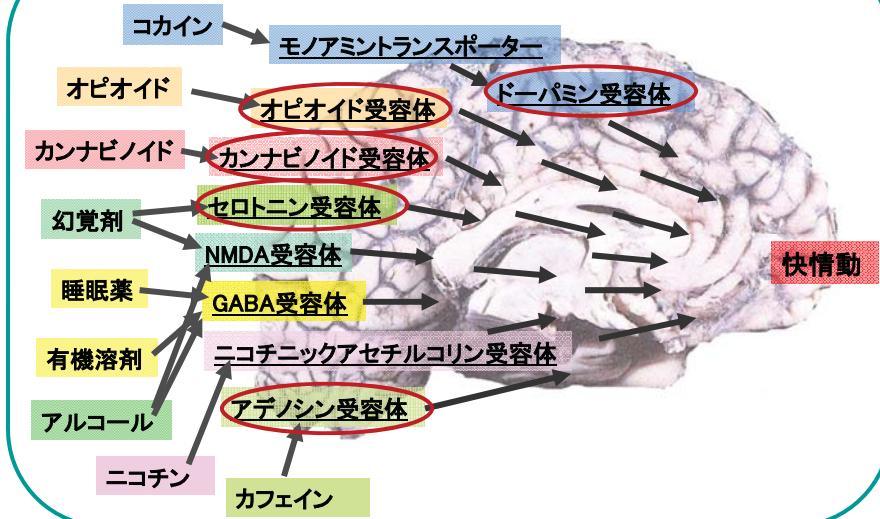
未成年者規制物質: エタノール、ニコチン(タバコ)

無規制物質: カフェインなど

依存性薬物の作用機序解明による 脳機能の理解と医療応用

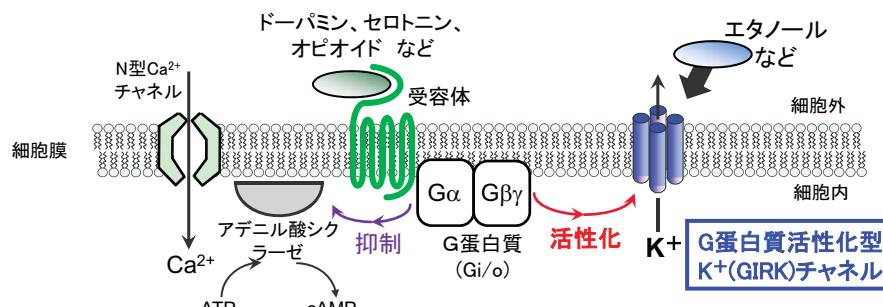
1. 脳とこころと依存性薬物
2. 依存症治療薬の開発
3. 医療麻薬の適量使用に向けて
4. 難治性抗うつ薬の登場

依存性物質の生体内標的



池田、Medical Bio 2009 (特集: 依存症の生物学)より転載

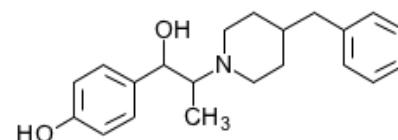
G蛋白質活性型内向き整流性 カリウム(GIRK)チャネル



Kobayashi et al, Nat Neurosci 1999 他

GIRKチャネルは様々な依存性物質の
シグナルを伝えるエフェクター

イフェンプロジル



◆薬理作用

- NMDA受容体(含GluN2B)を阻害する。
- α1アドレナリン受容体を阻害する。
- GIRKチャネルを阻害する。(Kobayashi et al., 2006)

◆現在の使用状況

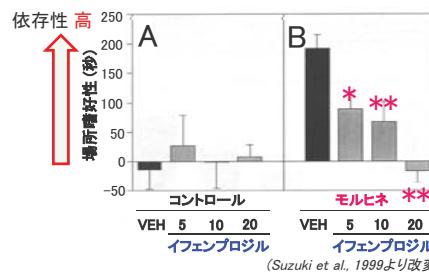
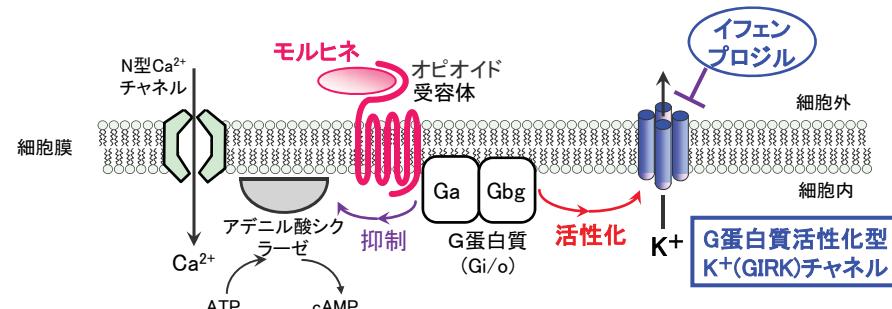
- 脳梗塞や脳出血後のめまいの改善薬
(保険適用内, 60 mg/day)
- 鎮痛補助薬(保険適用外, 開始量 60–120 mg/day)
*副作用調査例15,108例中、2.26% (340例)に副作用
が見られた(主に口渴など)。

依存症のイフェンプロジェクト治療の可能性(動物)

<依存症との関連>

◆行動薬理作用

マウスにおけるイフェンプロジェクト投与は、モルヒネ(オピオイド)への嗜好性を減弱させる。(Suzuki et al., 1999)



アルコール依存のイフェンプロジェクト治療の可能性

◆観察研究

アルコール依存症の外来患者におけるGIRKチャネル阻害能をもつ処方薬(含イフェンプロジェクト)は再飲酒リスクの一因子である「酒害認識の不足」を改善する。(Ogai et al., 2011)

方法

対象:アルコール依存患者68名
(武蔵病院)

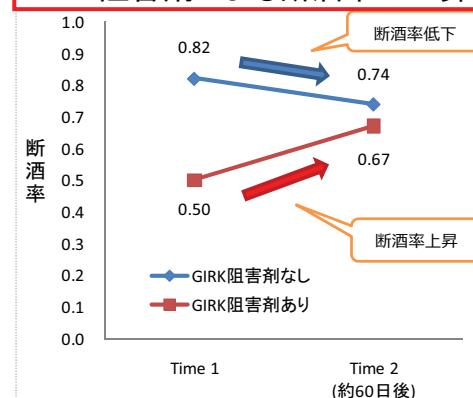
調査項目:再使用リスク評価尺度、
3ヵ月後の断酒率、
処方薬

調査回数:2回(間隔は約2ヶ月)
解析対象:データ不備の無い44名

GIRK阻害能を持つ治療薬

パロキセチン
イフェンプロジェクト
ハロペリドール

GIRK阻害剤による断酒率の上昇



アルコール依存のイフェンプロジェクト治療の可能性

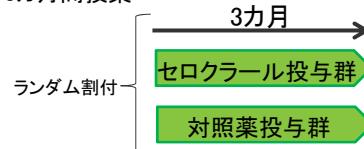
◆介入研究(前向きランダム化非盲検試験)

アルコール依存症患者へのイフェンプロジェクトの投与は再飲酒リスクのスコアを減少させた。(Sugaya et al., in press)

方法

解析対象:アルコール依存患者46名
(東京都立松沢病院)

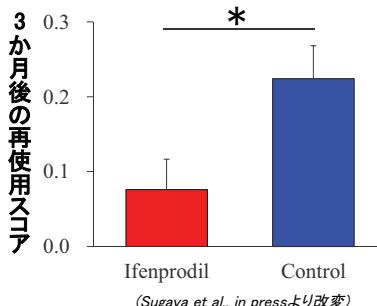
イフェンプロジェクト(商品名:セロクラール)と
対照薬(ビタミンC:商品名:シナール)を
3ヵ月間投薬



調査項目:再飲酒リスク(飲酒の有無、
頻度、大量飲酒をスコア化し評価を行った)

再飲酒総合スコアM
再使用頻度(1~5の5段階)と大量飲酒(0, 1の2段階)
の重み付け合計得点(0.62)

$$M = 1/2 \times (\text{再飲酒頻度} / 5 + \text{大量飲酒の有無} / 1)$$



依存症患者における薬物療法の効果検討とfMRIを基点としたバイオマーカーの開発

・東京都医学総合研究所

池田 和隆

臨床研究に関する情報・データ
提供と共有

・国立精神・神経医療研究センター (精神保健研究所)

松本 俊彦

- ・依存症患者のイフェンプロジェクト(GIRKチャネル阻害剤)投与
- ・二重盲検ランダム化比較試験

情報共有と分析
合同ミーティング

若手研究者育成
・臨床研究手法
・fMRI撮像
・画像解析技術

・国立精神・神経医療研究センター
(脳病態統合センター)

花川 隆



・依存症患者のfMRI
画像撮像

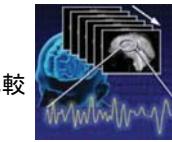
・画像前処理

fMRIデータ提供

・京都大学
高橋 英彦

・国際電気通信基礎技術研究所
川人 光男

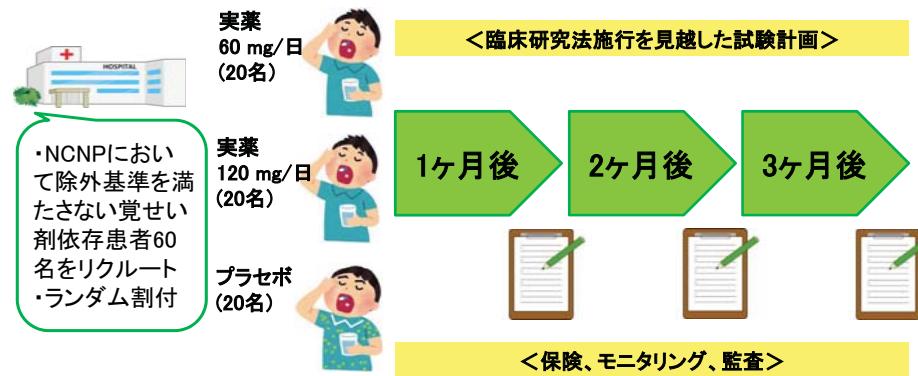
・fMRI画像解析
・重症期と寛解期比較



期待される成果
依存症の治療薬としてのイフェンプロジェクトの
使用拡大と促進

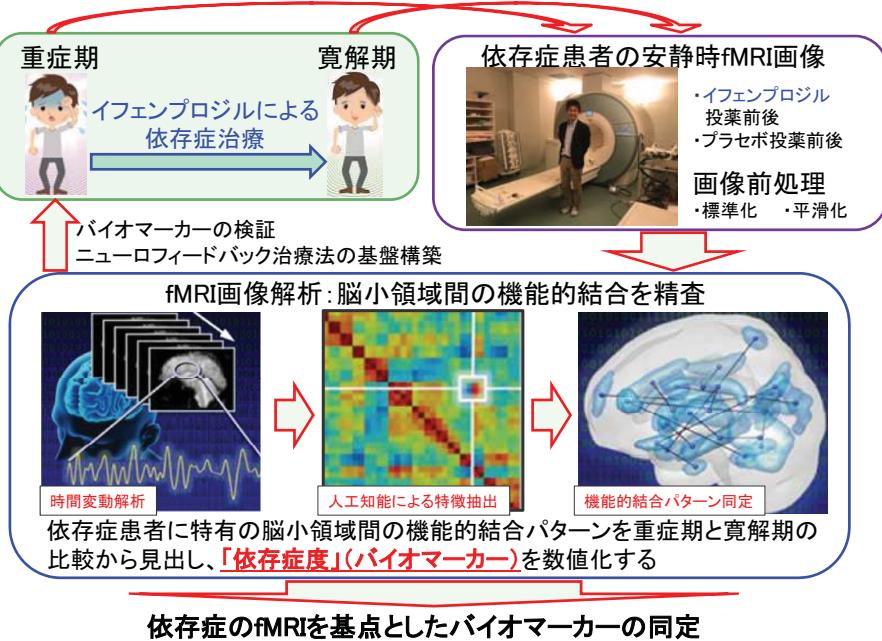
期待される成果
依存症のfMRIを基点とした
バイオマーカーの同定

覚せい剤依存患者を対象としたイフエンプロジェクト 二重盲検ランダム化比較試験



- エンドポイント候補として、自記式質問紙(SRRS)、断薬状況(尿検査、投薬期間中の薬物使用日数・割合、断薬日数・割合、ドロップアウト率)を探索的に解析する。
- 投薬中、服薬コンプライアンスの測定を毎回行う。

依存症のバイオマーカーの同定



AMED

事業名: 障害者対策総合研究開発事業<精神障害分野>
研究開発課題名: 依存症患者における薬物療法の効果検討と
fMRIを基点としたバイオマーカーの開発
(2017-2019年度)
公益財団法人東京都医学総合研究所 池田和隆



依存性薬物の作用機序解明による 脳機能の理解と医療応用

1. 脳とこころと依存性薬物
2. 依存症治療薬の開発
3. 医療麻薬の適量使用に向けて
4. 難治性抗うつ薬の登場

痛みとは

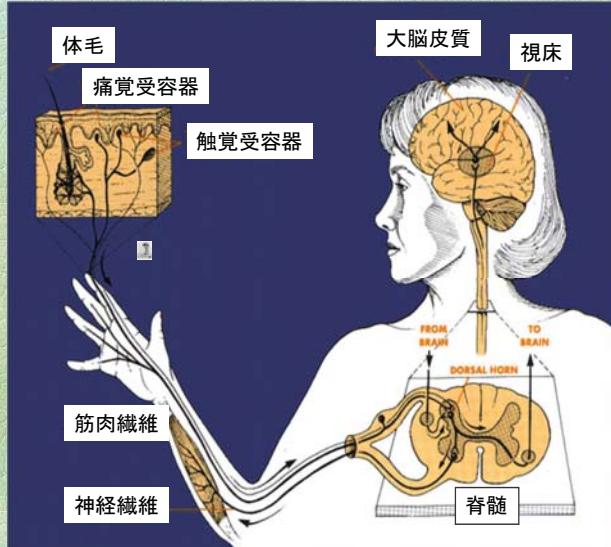
・痛みの功罪

生体警告システム
QOL低下、
免疫力低下

「痛み」は死そのもの
より恐ろしい暴君である



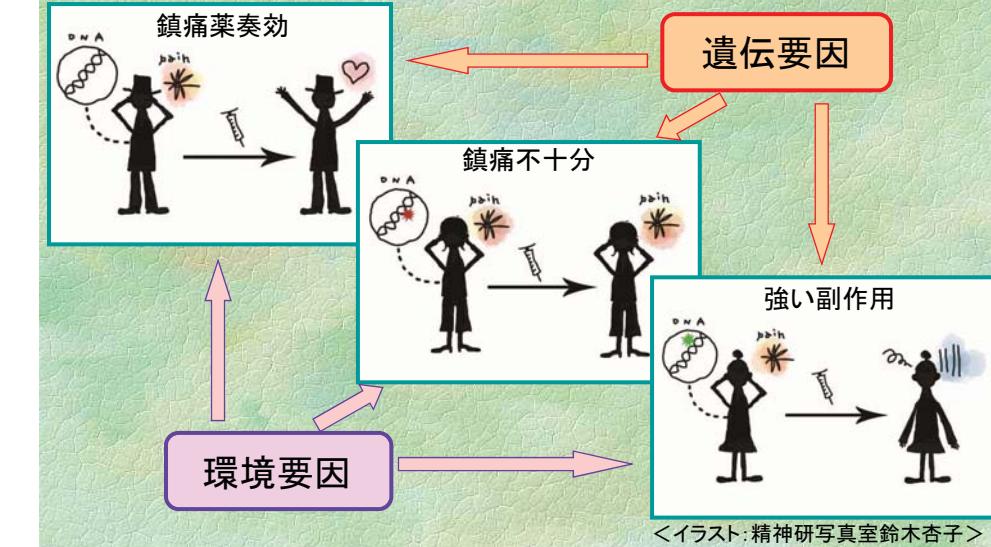
アルベート・シュバイツァー



<Neuroscience newsletter; Society for Neuroscienceより改変>

鎮痛薬感受性個人差

効果的な疼痛治療を困難にしている



<イラスト:精神研写真室鈴木杏子>

個別化医療 (personalized medicine)

個人差
(疾患脆弱性、薬剤感受性、性格)

ヒトゲノム塩基配列

多型データベースの準備

多型を用いた関連解析

個人の多型タイプング

テーラーメイド医療

「体質」を「遺伝子多型」として、科学的に解明

疼痛研究の研究方法

遺伝子多型解析

関連解析

鎮痛薬感受性
予測システムの開発

臨床データ

痛覚テスト

Face Scale

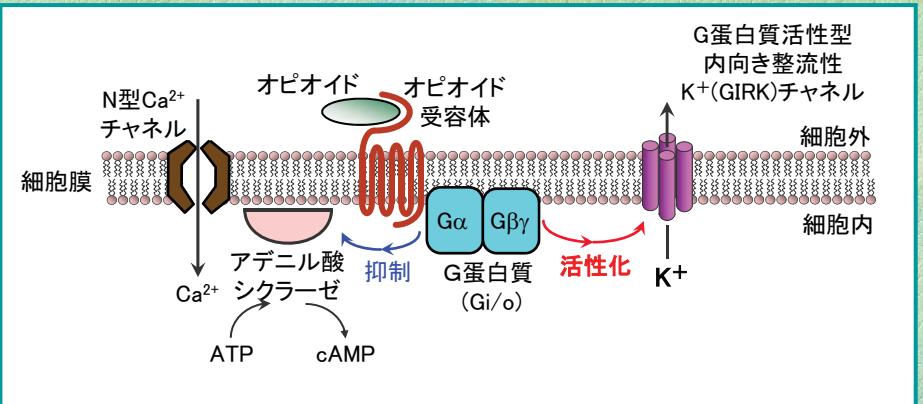


PCAポンプ
(Patient-controlled analgesia)

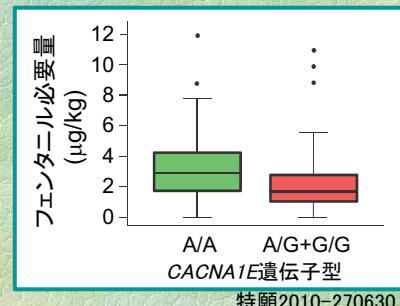
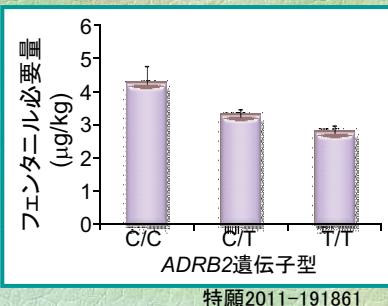
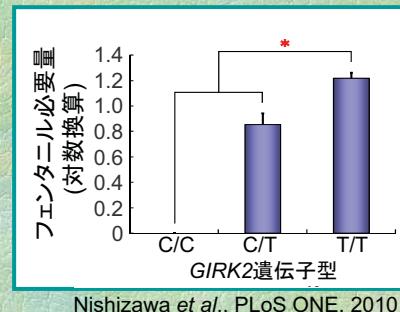
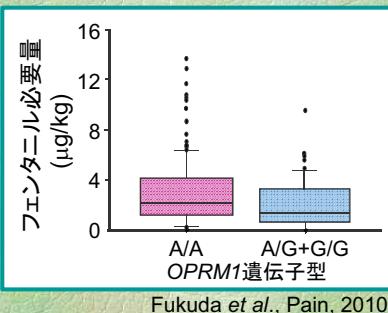
鎮痛薬感受性の
評価方法の一例



オピオイド鎮痛薬のシグナル伝達を担う分子群



鎮痛薬感受性と関連する遺伝子多型の発見(候補解析)



サンプル収集

顎骨切り術(東京歯科大学)

- 約1000例収集

慢性痛(順天堂大、JR病院、日大)

- 約200例収集



東京歯科大

国立がん研究センター



順天堂医院



がん研有明病院



埼玉医科大学国際医療センター

がん関連疼痛

(国立がん研究センター・虎の門病院)

- 計200例収集

(オーダーメイド実現化プロジェクト)

- 計1050例導入

(埼玉医科大学)

- 350例収集

(東邦大佐倉病院他)

- 140例収集

(がん研有明病院)

- 2000例収集



Human1M-Duo
DNA Analysis
BeadChip
Illumina platform

オピオイド感受性のゲノムワイド関連解析方法

□ 対象者

- 東京歯科大学水道橋病院において下顎枝矢状分割術(**SSRO法**)の手術経験者合計355名(噛み合わせの修正により咀嚼効率向上・顔面の審美性の改善)。

□ 術後オピオイド鎮痛薬

- PCA(Patient-controlled analgesia)法による**フェンタニル**投与(ロックアウト時間:10分間)。術後24時間鎮痛薬量を解析対象とした。

□ 全ゲノムジェノタイピング

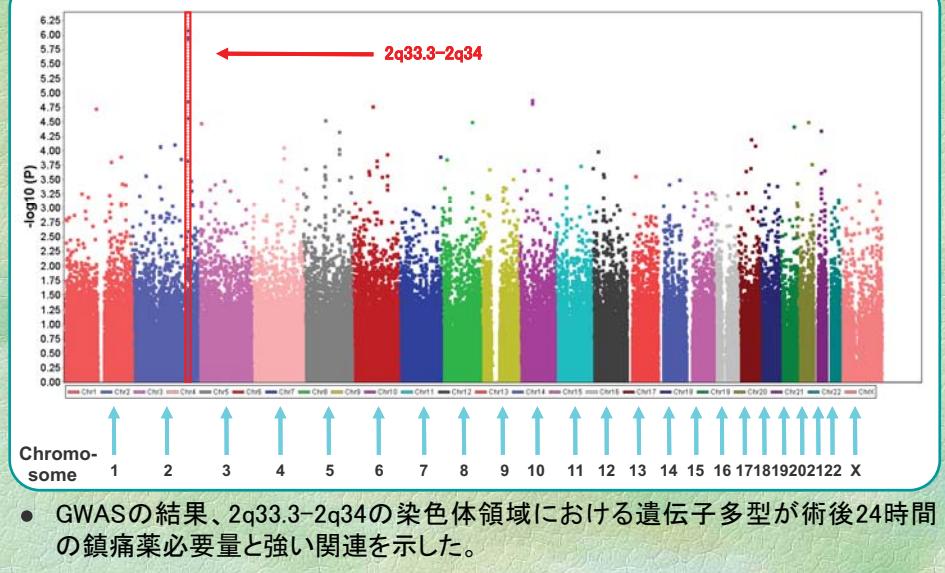
- Infinium assay IIを用いた*iScan system*
- Human1M-Duo等(GWAS対象:合計30万多人以上)

□ 統計解析

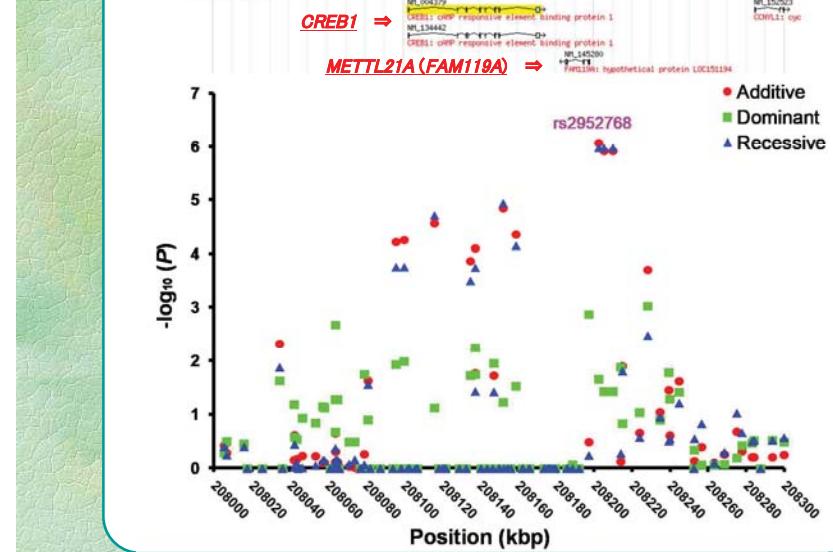
- 3段階絞込み法(Additive/Dominant/Recessive models)
- 有意水準:[最終ステージにおけるFDR(False Discovery Rate)補正後のQ値] < 0.05

オピオイド感受性のゲノムワイド関連解析結果

■ GWAS結果のManhattan plot (Additive model)



オピオイド感受性関連多型の同定

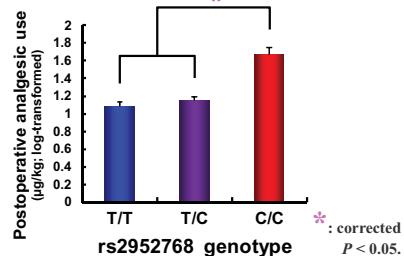


異なる術式の患者においてオピオイド感受性と関連

■ 下顎形成術後の鎮痛薬必要量



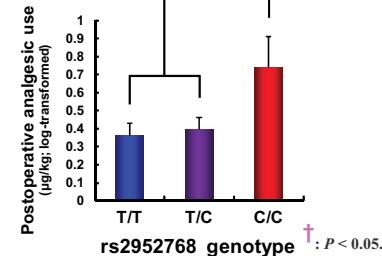
下顎枝矢状分割術



■ 開腹術後の鎮痛薬必要量



開腹手術



オピオイド感受性関連多型が依存重症度とも関連

■ 物質依存症患者におけるCアレル保有(C/C, C/T + C/C genotype)の効果

- 覚醒剤依存症患者($n = 194$)における多剤乱用者の割合 \downarrow ($P < 0.05$)
- アルコール依存症患者($n = 436$)における薬物乱用者の割合 \downarrow ($P < 0.05$)
- 摂食障害患者($n = 221$)における薬物依存症合併者の割合 \downarrow ($P < 0.05$)
- 摂食障害患者($n = 221$)におけるアルコール依存症合併者の割合 \downarrow ($0.05 < P < 0.1$)

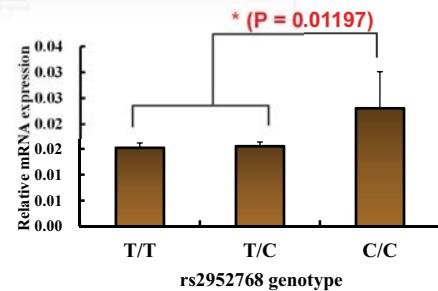
■ ボランティア健常者におけるCアレル保有の効果

- 健常者($n = 500$)におけるパーソナリティ質問紙 (Temperament and Character Inventory: TCI) の報酬依存(Reward Dependence: RD)スコア \downarrow ($P < 0.05$)

CREB1遺伝子多型と遺伝子発現との関連



スタンレー財団脳バンクの提供によるヒト脳組織
(anterior cingulate cortex)より抽出されたRNA及び対応するDNAの合計100サンプル



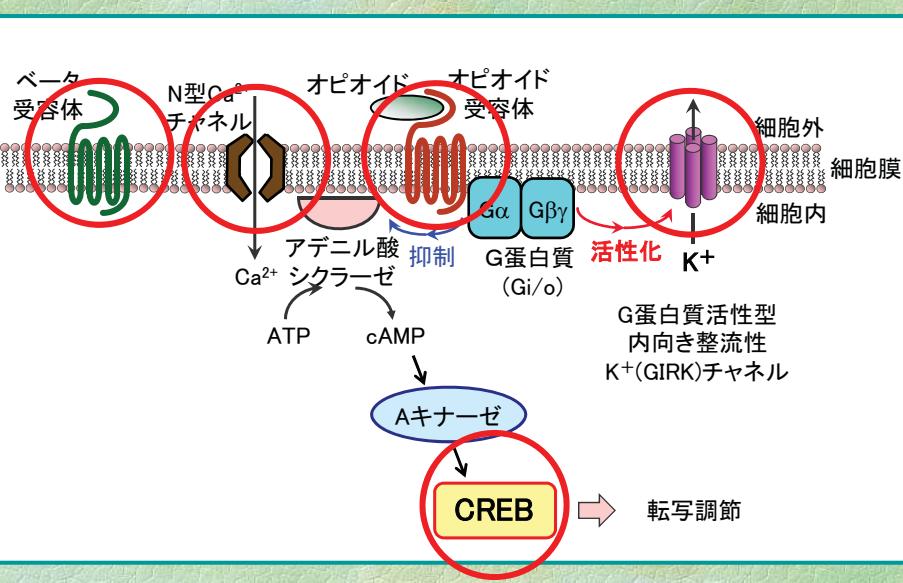
様々な依存感受性と関連するCREB1多型

鎮痛薬感受性関連遺伝子多型であることを見出していたCREB1遺伝子多型が、様々な依存における重症度と関連する。

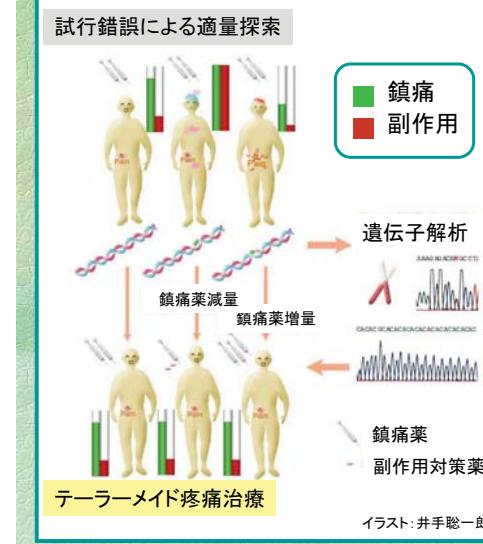


(Nishizawa et al., Mol Psychiatry, 2014)

鎮痛薬感受性関連分子群



テーラーメイド疼痛治療開始



対数変換された体重あたりの術後24時間内フェンタニル投与必要量の予測値y (μg/kg)

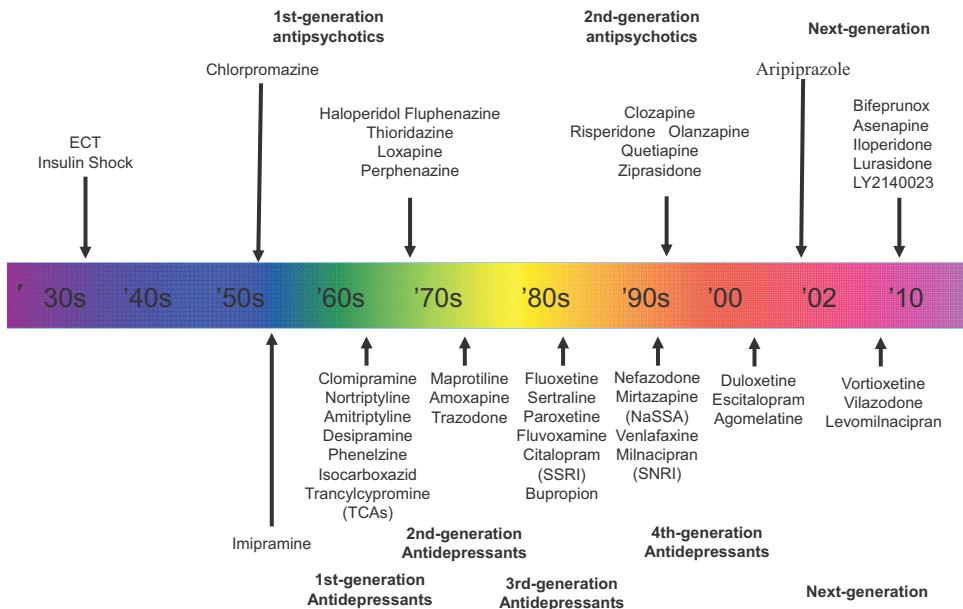
$$y = -0.667 + (-0.006) \times [\text{年齢(year)}] + 0.194 \times [\text{性別変数}] + 0.012 \times [\text{身長(cm)}] + (-0.007) \times [\text{体重(kg)}] + (-0.088) \times [\text{対数変換後・術前疼痛感知潜時閾値(秒)}] + 0.213 \times [\text{多型変数1値}] + 0.241 \times [\text{多型変数2値}] + 0.183 \times [\text{多型変数3値}] + 0.247 \times [\text{多型変数4値}] + 0.542 \times [\text{多型変数5値}]$$

2011年12月特許出願

依存性薬物の作用機序解明による 脳機能の理解と医療応用

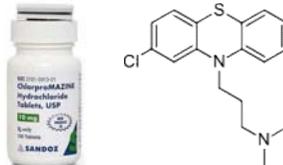
1. 脳とこころと依存性薬物
2. 依存症治療薬の開発
3. 医療麻薬の適量使用に向けて
- 4. 難治性抗うつ薬の登場**

Evolution of Psychotropic Drugs



クロールプロマジンの発見(1950年代) 精神科医療のイノベーション

Chlorpromazine



Marketed in France (1952)
USA (1954)



Henri Laborit (1914-1995)
French Neurosurgeon



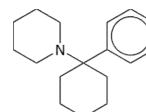
Jean Delay (1907-1987)



Pierre Deniker (1917-1998)
Sainte-Anne mental hospital in Paris

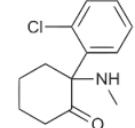
PCPとケタミン

PCP (フェンサイクリジン)



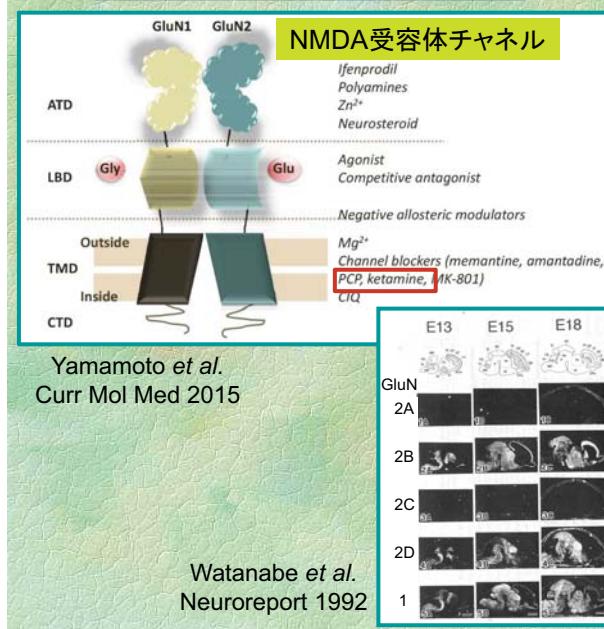
- 麻醉薬として開発されたが、麻酔からの回復期に幻覚などの精神病様症状が現われることから、医療用には用いられていない。
- 幻覚剤として乱用されている。
- 統合失調症の陰性症状や認知機能障害と類似した症状を引き起こすことから、モデル動物の作成に用いられている。
- NMDA受容体チャネルを阻害する。

ケタミン

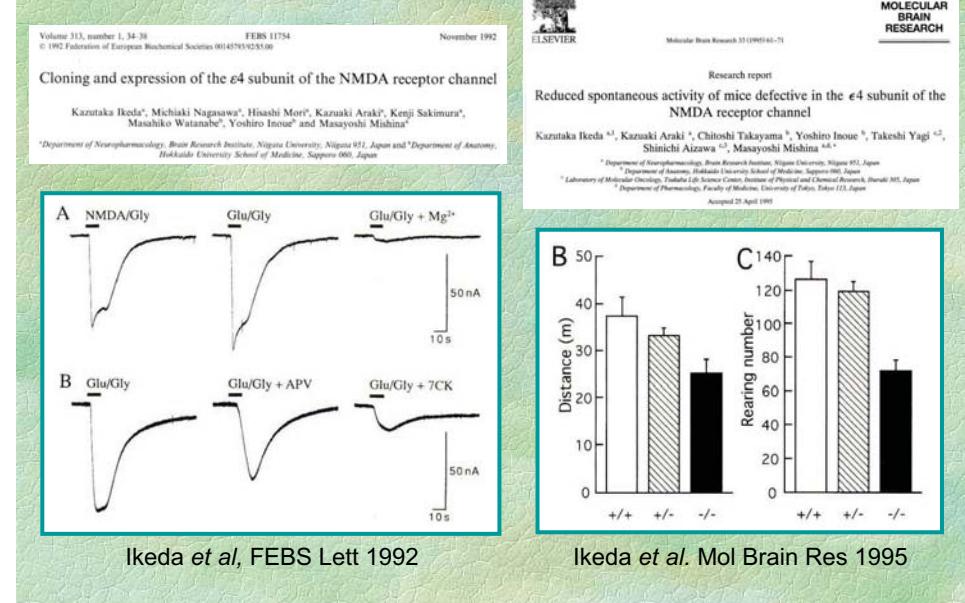


- 麻酔薬として用いられているが、幻覚などの精神病様症状が現われることから、近年麻薬に指定された。
- 幻覚剤として乱用されている。
- 難治性うつ病に対して微量単回投与で即効性の治療効果(60年ぶりの大発見として注目)。
- NMDA受容体チャネルを阻害する。

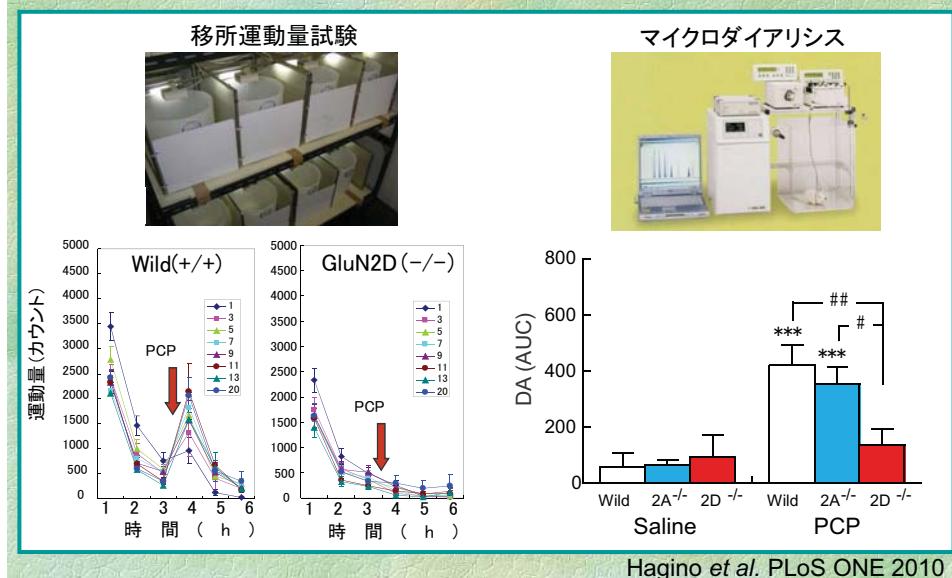
PCPとケタミンの作用点



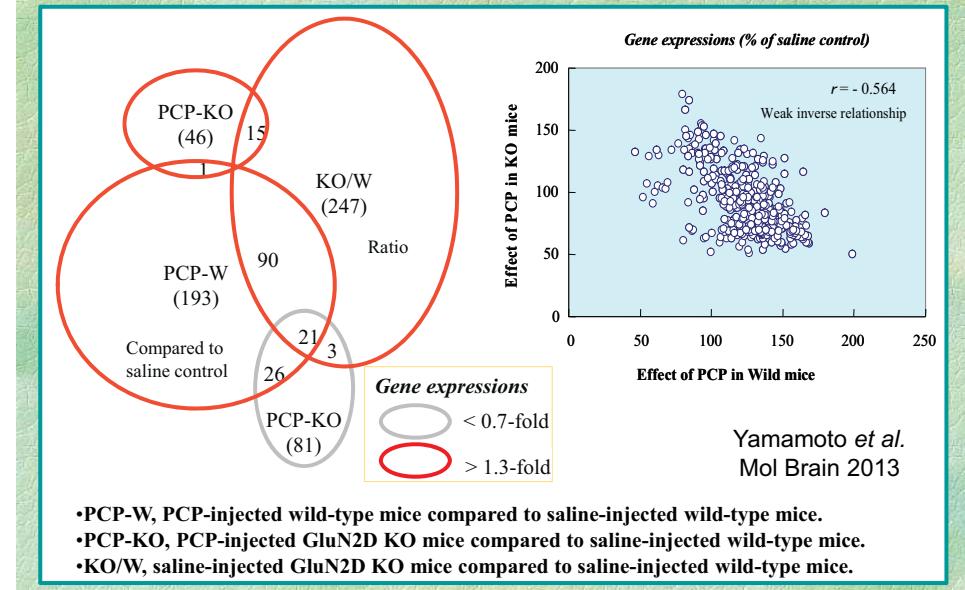
NMDA受容体チャネルGluN2Dサブユニット



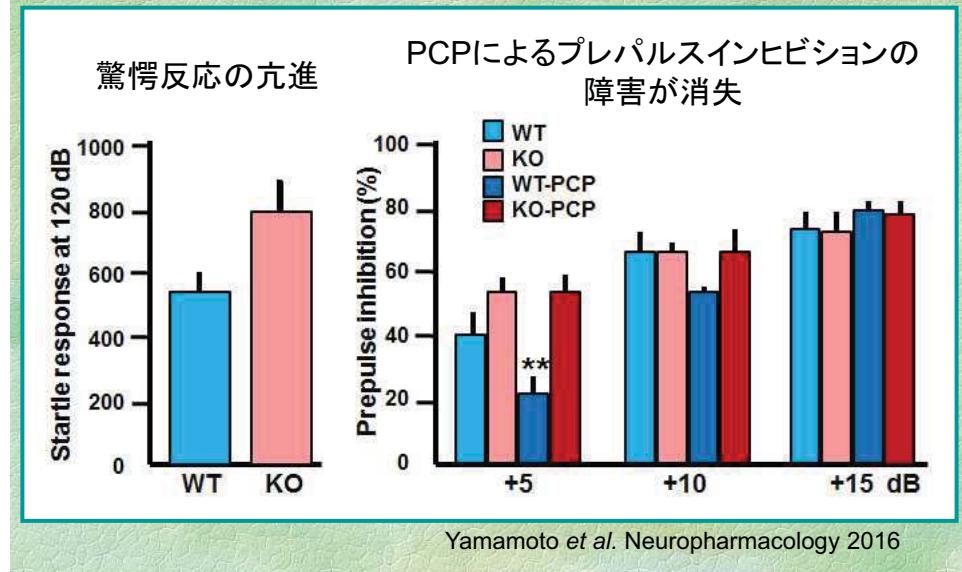
幻覚剤フェンサイクリジン(PCP)の主要作用点を発見 (GluN2D欠損マウスの解析)



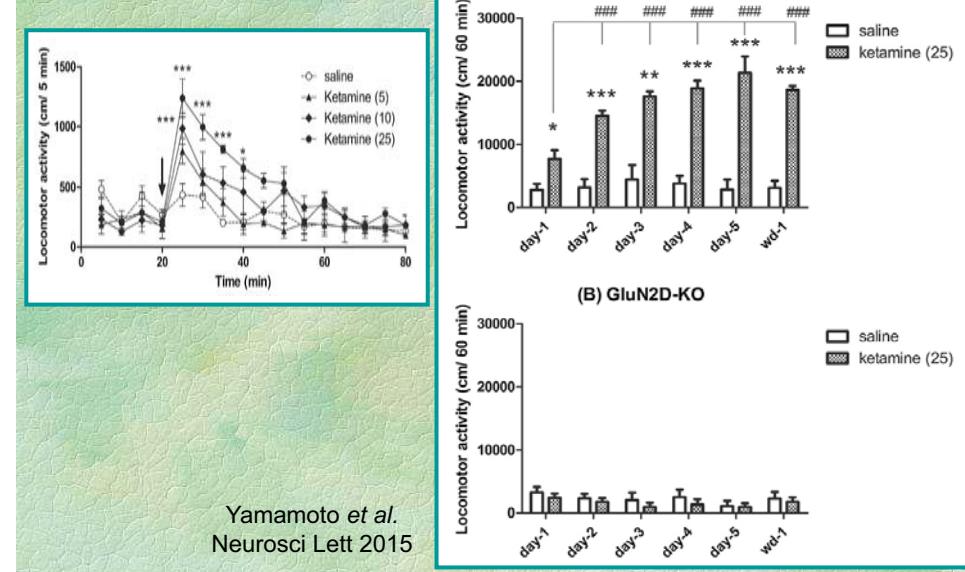
野生型マウスとGluN2Dノックアウトマウスでは PCPにおける遺伝子発現変化が逆相関する



ヒトと動物で共通する精神疾患中間表現型であるプレパルスインヒビションの障害がGluN2D欠損マウスでは消失



ケタミン作用を担うGluN2Dサブユニット



依存性薬物の作用機序解明による脳機能の理解と医療応用

1. 脳とこころと依存性薬物

こころを生み出す脳と薬、依存性薬物の歴史や種類

2. 依存症治療薬の開発

共通エフェクターとしてのGIRKチャネル

GIRKチャネル阻害剤イフェンプロジェクトによる依存治療

3. 医療麻薬の適量使用に向けて

鎮痛薬感受性個人差の遺伝要因

テラーメイド疼痛治療

4. 難治性抗うつ薬の登場

60年ぶりのセレンディピティ、難治性抗うつ剤ケタミン

ケタミンの脳内標的GluN2D

日本神経精神薬理学会
(JSNP)

中枢薬の開発、作用機序解明、適正使用を目指す学会



ご参加を
お待ちしております

第28回日本臨床精神神経薬理学会
第48回日本神経精神薬理学会
合同年会

会長 渡邊 衡一郎

会員

第28回日本臨床精神神経薬理学会

会員 渡邊 衡一郎 吉林大学医学部精神神経科学教室

第48回日本神経精神薬理学会

会員 中込 和琴 国立研究開発法人国立精神・神経疾患研究所

精神・神経疾患研究所

精神神経薬理学の
イノベーション創出

Developing innovation in Neuropsychopharmacology

2018.11/14(水)-15(木)-16(金)

東京ドームホテル

TOKYO DOME HOTEL

TEL 03-5652-2111 FAX 03-5652-6666 E-mail cnpnp2018@nifty.com

満席受付期間 ▶ 2018/5/23(木)～7/18(水)～

<http://www.c-linkage.co.jp/cnpnp2018/>

6th Congress of ASCNP
Asian College of Neuropsychopharmacology
*Neuropsychopharmacology to the next generation:
New wave from Asia*

October 11-13, 2019
Fukuoka, Japan Fukuoka International Congress Center

Chair: Kazutaka Ikeda (Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science)
Vice Chair: Kazutaka Shimoda (Dokkyo Medical University)
Secretary: Shinya Kasai (Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science)

Joint Annual Meetings

JSCNP 29th Annual Meeting of Japanese Society of Clinical Neuropsychopharmacology
Chair: Reiji Yoshimura (University of Occupational and Environmental Health)

JSNP 49th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropsychopharmacology
Chair: Hisatsugu Miyata (Jikei University School of Medicine)

Inquiries: ascnp2019@ascpes.co.jp

Chair
Kazutaka Ikeda

Vice Chair
Kazutaka Shimoda

Vice Chair
Toshiyuki Someya

JSCNP Meeting Chair
Reiji Yoshimura

JSNP Meeting Chair
Hisatsugu Miyata

日本神経精神薬理学雑誌を国際英文誌に転換

Neuropsychopharmacology Reports

オープンアクセスの電子ジャーナル
(出版社はWiley)

PubMedに収載



一般社団法人 日本神経精神薬理学会
The Japanese Society of Neuropsychopharmacology

再現性を重視！！

科学的・技術的に妥当なら
再現性確認研究やネガティブデータも受け入れ！

一般社団法人 日本神経精神薬理学会
The Japanese Society of Neuropsychopharmacology

ローデータのデポジットが必須

トランск립トーム
qPCR

GWAS プロテオーム
ウエスタンプロット
Etc.

査読で求められた場合 → アクセプト時

- ・信頼性の担保
- ・データの二次利用促進



Neuropsychopharmacology Reports (NPPR)

Wiley Online Library

NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY REPORTS

Neuropsychopharmacology Reports

ORIGINAL ARTICLE

A randomized controlled study of the effect of ifenprodil on alcohol use in patients with alcohol dependence

Nagisa Sugaya^{1,2} | Yasukazu Oga^{1,2} | Yuzo Alkawa⁴ | Yosuke Yumoto⁴ | Mihoko Takahama⁴ | Miho Tanaka¹ | Ayako Haraguchi¹ | Mitsuhiro Umeno⁴ | Kazutaka Ikeda¹

Abstract

Aim: This prospective, randomized, controlled, rater-blinded study investigated the effect of G protein-activated inwardly rectifying potassium (GIRK) channel Inhibitor ifenprodil on alcohol use in patients with alcohol dependence.

Methods: The participants were 68 outpatients with alcohol dependence who were assigned to an ifenprodil group (administered 60 mg ifenprodil per day for 3 months) or control group (administered 600 mg ascorbic acid and calcium pantothenate per day for 3 months). The participants completed a questionnaire that included the frequency of alcohol drinking and presence of heavy drinking before the study period (time 1) and 3 months after the start of the study period (time 2). The alcohol use score was calculated using these two items.

Results: Valid data were obtained from 46 participants (25 in the ifenprodil group and 21 in the control group). The alcohol use score at time 2 in the ifenprodil group was significantly lower than that in the control group after adjusting for the score at time 1 and some covariates. The intention-to-treat analysis of multiply imputed datasets indicated that the ifenprodil group had significantly lower alcohol use scores than the control group.

Conclusion: Ifenprodil may reduce alcohol use in patients with alcohol dependence.

Keywords: alcohol dependence, ifenprodil, GIRK channel inhibitor, alcohol use score

Correspondence: Kazutaka Ikeda, Addictive Substance Project, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Tokyo, Japan. E-mail: k-ikeda@ipmks.mri.go.jp

Funding Information: Grants-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology (MEXT) of Japan.

30報掲載!
(2018年10月時点)

大学院生募集 Recruit

東京都医学総合研究所の連携大学院(下記)へ入学することによって、本研究室にて大学院生として学ぶことができます。
池田和隆は、新潟大学 大学院医歯学総合研究科の客員教授を務めております。所属大学の研究室から個別に受け入れることも可能ですが(所属大学での指導教員との調整が必要)。また、修士課程・博士課程在学者を対象として東京都医学総合研究所のリサーチアシスタント制度が利用できます。

詳細は秘書の芹田由紀または長澤由紀江へお問い合わせください。



連携大学院

新潟大学 大学院医歯学総合研究科(修士課程、博士課程) [Web](#)

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 [Web](#)

東京大学 大学院新領域創成科学研究科 [Web](#)

筑波大学 大学院生命環境科学研究科 [Web](#)

お茶の水女子大学 大学院人間文化創成科学研究科 [Web](#)

首都大学東京 大学院理工学研究科 [Web](#)

連絡先

公益財団法人 東京都医学総合研究所

精神行動医学研究分野 依存性薬物プロジェクト

担当: 芹田 serita-yk@igakuken.or.jp

長澤 nagasawa-yk@igakuken.or.jp

TEL : 03-6834-2390

FAX : 03-6834-2390