

## 課題番号 4-1

課題名: アディクションの病態・症候・治療に関する包括的研究 (初年度班)

主任研究者 松本俊彦 (NCNP 精神保健研究所薬物依存研究部部長)

分担研究者 沖田恭治, 佐久間寛之, 高橋英彦, 常岡俊昭, 富山健一, 船田大輔,  
三輪秀樹, 村井俊哉

### 1. 研究目的

本研究の目的は以下の3つである。第1に、ギャンブル障害およびゲーム障害という2つの嗜癖行動のそれぞれに関して、心理社会的側面と生物学的側面の両面から病態と臨床的特徴を明らかにすること、第2に、覚醒剤使用障害に対する司法的および保健医療的施策の効果を検証し、新たに社会問題化している市販薬使用障害の臨床的特徴と治療のあり方を検討することである。そして第3に、物質使用障害の発症や症状維持に関する生物学的機序・病態を解明し、薬物療法の可能性を模索することである。

### 2. 研究方法

本研究班では、この3つの目的を達成するために、以下に示すように、大別して2つのセクション、総計9つの分担研究開発課題を設定し、3年間研究を進める計画である。

【第1セクション】嗜癖行動の臨床的特徴と病態解明に関するプロジェクト。

#### 1. ギャンブル障害に関する研究

- a) 心理社会的研究 (ギャンブル障害の臨床的特徴と治療反応性、転帰に関する研究)

「ギャンブル障害患者の臨床的特徴に関する研究」(常岡俊昭, 昭和大学附属烏山病院精神科)

- b) 生物学的研究 (ギャンブル障害患者の治療継続性・反応性に関与する神経基盤解明を目指す病態解明研究)  
「ギャンブル障害の病態に関する神経画像的研究」(村井俊哉, 京都大学精神科)

#### 2. ゲーム障害に関する研究

- a) 心理社会的研究 (ゲーム障害患者の臨床的特徴、ならびに年代特性に配慮した治療プログラムの開発に関する研究)

「ゲーム障害の臨床的特徴に関する研究」(佐久間寛之, さいがた医療センター)

- b) 生物学的研究 (機能的MRIを用いたゲーム障害特異的な神経基盤解明を目指す病態解明研究)

「ゲーム障害の病態に関する神経画像的研究」(高橋英彦, 東京医科歯科大学精神科)

【第2セクション】物質使用障害の臨床像に関する研究

#### 1. 物質使用障害に関する臨床研究

- a) 保健行政・司法制度による覚醒剤使用障害患者の病態や医療アクセスの変化の影響に関する社会医学的研究

「覚醒剤使用障害患者の臨床像の経年的変化に関する研究～司法・保健制度の変化による影響」(松本俊彦, NCNP)

精神保健研究所薬物依存研究部)

- b) 選択的アデノシン 2A 受容体遮断薬イストラデフィリンを用いた、病態解明および治療薬開発のための神経画像研究

「覚醒剤使用障害に対する薬物療法の開発を目指した脳機能画像研究～パーキンソン病治療薬と PET スキャンを用いた特定臨床研究」(沖田恭治, NCNP 病院精神診療部/IBIC)

- c) 臨床現場で近年に急激に問題化する市販薬使用障害患者の臨床的特徴に関する後方視的調査

「市販薬使用障害の臨床的特徴に関する研究」(船田大輔, NCNP 病院精神診療部)

## 2. 物質使用障害に関連した基礎研究

- a) 治療薬標的としてのオキシトシンの可能性に関する研究

「フェンサイクリジン (PCP) やケタミンなど NMDA 受容体拮抗薬の中枢作用の解析と薬物依存症治療標的の探索」(三輪秀樹, NCNP 精神保健研究所精神薬理研究部)

- b) NMDA 受容体発現細胞を利用した有害性評価法の開発

「NMDA 受容体機能解析のための細胞作成」(富山健一, NCNP 精神保健研究所薬物依存研究部)

## 3. 研究結果と考察

今年度は、各分担研究において次年度以降の本格実施のために実施体制の整備が行われた。現在までのところ準備は計画通りに進行

している。以下に、分担課題ごとに得られた成果と進捗状況を報告する。

- 「ギャンブル障害患者の臨床的特徴に関する研究」(常岡): 昭和大学附属烏山病院にギャンブル問題を主訴として初診し、ICD-10 で病的賭博の診断基準を満たす患者を対象とした前向き調査の研究計画を策定し、昭和大学倫理委員会の承認を得て、2022 年 12 月 1 日より対象者リクルートを開始した。
- 「ギャンブル障害の病態に関する神経画像的研究」(村井): すでに京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会の承認を得ており、現時点までに 7 名のギャンブル障害患者群、7 名の健康対照群に関する脳構造・脳機能に関するデータの収集を終了している。
- 「ゲーム障害の臨床的特徴に関する研究」(佐久間): さいがた医療センターおよび向陽台病院新規受診者で ICD-11 ゲーム行動症の診断基準を満たす患者、および家族を対象とした、自己式質問紙による横断的・前向き研究の計画を策定し、現在、倫理委員会による審査中である。
- 「ゲーム障害の病態に関する神経画像的研究」(高橋): 東京医科歯科大学病院臨床研究審査委員会の承認を得て、今年度は健常被験者のリクルートを行い、現時点までに 6 名の健常被験者の安静時機能的 MRI 画像のデータ収集を終了している。
- 「覚醒剤使用障害患者の臨床像の経年的変化に関する研究」(松本): 今年度は 2000～2020 年までの「全国精神科医療施設における薬物関連精神疾患実態調査」のデータ解析を行うとともに、2022

年調査の調査項目を検討した。参考までに、2020年までの解析からは、覚醒剤使用障害患者数の増加と断薬患者率上昇、司法機関からアクセス向上などが確認されている。

- 「覚醒剤使用障害に対する薬物療法の開発を目指した脳機能画像研究」(沖田):すでに覚醒剤依存症患者にイストラデフィリン 40mg/日による2週間の介入を行うとともに、前後のPETによるD2受容体結合能評価という研究計画を策定し、すでに倫理委員会の承認を得て、現時点までに7名の被験者が研究に参加している。
- 「市販薬使用障害の臨床的特徴に関する研究」(船田):2016年1月1日から2022年12月31日までに当院の依存症専門外来を初回受診した市販薬使用障害患者の診療録より情報を収集し、その臨床的特徴を検討するために、すでに倫理委員会の承認を得て、2023年1月より情報収集中である。
- 「フェンサイクリジン(PCP)やケタミンなどNMDA受容体拮抗薬の中枢作用の解析と薬物依存症治療標的の探索」(三輪):今年度は、オキシトシン受容体発現細胞を蛍光タンパク質で可視化した遺伝子改変マウスを用いてオキシトシン受容体の脳内分布を調べ、扁桃体中心核および外側中隔における高発現を確認した。
- 「NMDA受容体機能解析のための細胞作成」(富山)今年度は、NR2A、NR2BおよびNR2Dまで4つのサブタイプが同定されているが、今年度はNMDA受容体の2つサブタイプ(NR2A、NR2B)の発現細胞を作成し、これらの発現細胞は、イオンチャネル型グルタミン酸

受容体であるNMDA受容体の機能を有していることを確認した。

#### 4. 結論

本研究班は、現在、計画通りに研究は進捗している。本研究班は、アディクション分野における広範な領域をカバーする研究班であり、本研究班から得られる研究知見、ならびに、研究班活動を通じて構築される研究者ネットワークの意義はきわめて重要である。

#### 5. 研究発表

##### 【論文】

1. Okita K, Matsumoto T, Funada D, Murakami M, Kato K, Shigemoto Y, Sato N, Matsuda H: Potential Treat-to-Target Approach for Methamphetamine Use Disorder: A Pilot Study of Adenosine 2A Receptor Antagonist With Positron Emission Tomography. *Front. Pharmacol.*, 11 May 2022 |<https://doi.org/10.3389/fphar.2022.820447>
2. Takano A, Miyamoto Y, Shinozaki T, Matsumoto T, Kawakami N. Effects of a web-based relapse prevention program on abstinence: Secondary subgroup analysis of a pilot randomized controlled trial. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2022; 00: 1-6. doi:10.1002/npr2.12272.
3. Yamamoto T, Kimura T, Tamakoshi A, Matsumoto T: Biennial Changes in the Characteristics of Patients with Methamphetamine Use Disorder in Japan from 2000 to 2020. *Journal of psychoactive drugs* 27: 1-9 2022.
4. 山田理沙, 嶋根卓也, 近藤あゆみ, 米澤雅子, 松本俊彦: 薬物依存症回復支援施設の利用者を対象とした物質使用と

- HIV 感染リスクの高い性行動に関する研究. 日本エイズ学会誌 24: 89-97, 2022.
5. 宇佐美貴士, 熊倉陽介, 高野歩, 金澤由佳, 松本俊彦: 薬物犯罪による保護観察対象者の1年後転帰に関する検討: 保護観察から地域精神保健的支援への架け橋「Voice Bridges Project」. 日本アルコール・薬物医学会雑誌 57: 143-157, 2022.
  6. 井出聡一郎, 伊佐正, 西谷陽子, 南雅文, 村井俊哉, 高橋英彦, 宮田久嗣, 久我弘典, 松本俊彦, 中込和幸, 池田和隆: わが国におけるアディクション研究の方向性. 精神科 41(2): 279-285, 2022.
  7. 松本俊彦: 薬物依存症における法と医療. 精神科 41(2) : 272-278, 2022.
  8. 松本俊彦: コロナ禍がもたらした依存症回復支援への影響—依存症のケア—. 精神療法 48(4): 496-501, 2022.
  9. 松本俊彦: 薬物使用症. 日本医師会雑誌 151 特別号(2)生涯教育シリーズ 103: 227-228, 2022.
  10. 松本俊彦: 「大麻は薬物じゃない. 植物だ」—周囲の説得により渋々受診した大麻使用障害患者—. 精神科治療学 37 巻増刊号, 186-190, 2022.
  11. 鶴身孝介, 村井俊哉: アディクションの歴史—アルコール依存症を中心に—. 精神科, 141(2)185-190. 2022.8

#### 【図 書】

1. 松本俊彦: 第7章 アディクションと精神保健. 精神看護学 精神保健 第5版 半澤節子 大田保之 藤田長太郎 編著, 医歯薬出版, 東京, pp164-185, 2023.
2. 松本俊彦: 薬物乱用. 小児科診療ガイドライン—最新の診療指針—, 総合医学社, 東京, pp746-752, 2023.
3. 松本俊彦, 今村扶美: 物質使用障害.

- 臨床心理学スタンダードテキスト, 金剛出版, 東京, pp883-893, 2023.
4. 松本俊彦: 2 覚醒剤. Jmed84 あなたも名医! 日常生活に潜む急性中毒 24 の対処法, 日本医事新報社, 東京, pp148-153, 2023.
  5. 國分功一朗, 松本俊彦: 対談 孤独・孤立と人のつながりを問う. 孤独と孤立 自分らしさと人とのつながり, 日本看護協会出版会, 東京, pp3-16, 2023.
  6. 松本俊彦: コロナ禍における「孤立の病」. 孤独と孤立 自分らしさと人とのつながり, 日本看護協会出版会, 東京, pp37-52, 2023.

#### 【学会発表】

1. 松本俊彦: 【特別講演II】思春期の自殺-自殺予防の最前線-. 日本カウンセリング学会第54回Web大会, Web, 2022.8.6.
2. 松本俊彦: 【特別講演III】自傷・自殺・市販薬乱用の理解と援助. 日本学校心理学会第24回オンライン大会, オンデマンド, 2022.8.12~2022.8.23.
3. 松本俊彦: 【市民公開講座】薬物乱用. 日本病院薬剤師会関東ブロック第52回学術大会, 神奈川, 2022.8.21.
4. 松本俊彦: 【対談 T1 アディクションケースにおける、トラウマからの回復支援—心理職に求められるもの】依存症専門医療機関における実践から. 2022 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 宮城, 2022.9.9.
5. 松本俊彦: 【スポンサードシンポジウム1】わが国における薬物関連精神疾患の現状. 2022 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 宮城, 2022.9.9.
6. 松本俊彦: 【シンポジウム11】医療現場における医療用麻薬不適切使用の実態.

- 2022 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会，宮城，2022.9.10.
7. 松本俊彦：【シンポジウム 2】物質関連障害．第 30 回日本精神科救急学会学術総会，埼玉，2022.9.30.
  8. 松本俊彦：【シンポジウム 72】society5.0 からの孤立を防ぐ為の HIV 陽性者、薬物依存患者らへ対応～生きづらさに寄り添う薬剤師の役割～．第 32 回日本医療薬学会年会，動画，2022.9.25.
  9. 松本俊彦：【シンポジウム 73】あなたの担当患者、飲酒量多すぎませんか？ 増加するアレウアルコール関連疾患に対して薬剤師ができることを考える．第 32 回日本医療薬学会年会，動画，2022.9.25.
  10. 松本俊彦：シンポジウム 2 精神科救急ガイドライン 2022 物質関連障害．第 30 回日本精神科救急学会学術総会，埼玉，2022.9.30.
  11. 松本俊彦：専門医共通・救急科領域講習薬物乱用を防ぐには．第 50 回日本救急医学会総会・学術集会，オンデマンド配信，2022.10.21.
  12. 松本俊彦：【教育講演 EL27】人はなぜ依存症になるのか～物質依存症の理解と援助．BPCNP/PP4 学会合同年会，オンデマンド配信，2022.11.5.
  13. 松本俊彦：【シンポジウム 30】人はなぜ依存症になるのか．BPCNP/PP4 学会合同年会，東京，2022.11.5.
  14. 松本俊彦：【シンポジウム】トラウマと依存症．関西アルコール関連問題学会第 28 会兵庫大会，オンライン，2022.11.27.
  15. 正高佑志，杉山岳史，赤星栄志，松本俊彦：SNS を活用した市中大麻使用者における大麻関連健康被害に関する実態調査．2022 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会，宮城，2022.9.9.
  16. 引土絵未，嶋根卓也，小高真美，秋元恵一郎，大吉努，加藤隆，栗坪千明，山村せつ，吉野美樹，松本俊彦：薬物依存症者の就労支援のあり方に関する研究：インタビュー調査から．2022 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会，宮城，2022.9.9.
  17. Yukiko U Inoue, Hideki Miwa, Kei Hori, Ryosuke Kaneko, Yuki Morimoto, Eriko Koike, Junko Asami, Satoshi Kamijo, Mitsuhiko Yamada, Mikio Hoshino, Takayoshi Inoue: Targeting neurons with functional oxytocin receptors: A novel set of simple knock-in mouse lines for oxytocin receptor visualization and manipulation. Neuroscience 2022 (Society for Neuroscience Annual Meeting). San Diego, USA. Nov. 12-16, 2022.
  18. Yukiko U Inoue, Hideki Miwa, Kei Hori, Ryosuke Kaneko, Yuki Morimoto, Eriko Koike, Junko Asami, Satoshi Kamijo, Mitsuhiko Yamada, Mikio Hoshino, Takayoshi Inoue: Targeting Neurons with Functional Oxytocin Receptors: A Novel Set of Simple Knock-In Mouse Lines for Oxytocin Receptor Visualization and Manipulation 第 45 回日本分子生物学会年会 幕張メッセ 2022.11.30-12.2
6. 知的所有権の取得状況  
なし
  7. 自己評価  
本研究班は、アディクション分野における広範な領域をカバーする研究班であり、ごく近い将来、NCNP にアディクション研究センターを設置するという計画が進行している状

況を踏まえると、本研究班から得られる研究知見、ならびに、研究班活動を通じて構築される研究者ネットワークの意義はきわめて重要である。

## 覚醒剤使用障害に対する薬物療法開発を目指した脳機能画像研究 ～パーキンソン病治療薬と PET スキャンを用いた特定臨床研究～

沖田恭治 (国立精神・神経医療研究センター  
病院精神診療部)

### 1. 研究目的

物質使用障害が社会に与える影響は大きく、とりわけ覚醒剤の使用は後天性免疫不全症候群 (AIDS) の感染拡大の促進因子であり、致死性不整脈の原因となるなど、公衆衛生上、負の影響はきわめて大きい。

覚醒剤は未だ本邦においてもっとも misuse される違法薬物であり、覚醒剤使用障害の治療の発展は急務だが、現在の標準治療は心理社会的な側面に焦点をあてたものが主体である。そうしたアプローチが有効であることは確かだが、基礎的研究において物質使用障害 (薬物依存症) のモデル動物は、他の精神疾患よりも容易に作成できることから、この疾患が生物学的な精神疾患であることもまた自明であり、したがってそこに焦点をあてた治療開発も重要だと考える。

ドパミンを介した神経伝達の機能低下は、覚醒剤使用障害で認められており、ドパミン D2 受容体結合能 (BPND: 受容体密度を反映する指標) が健常者と比較して低いことが繰り返し示されている。また、線条体 D2R 結合能が低いほど、覚醒剤使用障害で特徴的な衝動性や薬物希求行動が高いことも明らかとなっており、それらに鑑みれば、D2 受容体密度を高めることが覚醒剤使用障害に対して治療効果をもつ可能性が考えられる。

本研究の主目的は、動物を対象とした基礎的研究ではすでに確認されている、選択的アデノシン 2A 受容体遮断薬、イストラデフィリンによる線条体 D2 受容体密度増加作用が、覚醒剤依存症患者の生体脳でも再現されるかを評価することである。副次的目的は、同薬剤による脳内の神経炎症への影響の評価である。

### 2. 研究方法

当院薬物依存症外来を受診しており、最近一年以内に使用歴があるアクティブな覚醒剤依存症患者 (20~65 歳) を対象として、イストラデフィリン 40mg/日による 2 週間の薬物介入を行い、介入前後で 11C-raclopride をつかった陽電子断層撮像法 (positron emission tomography: PET) をおこない、D2 受容体結合能を評価する。介入デザインはプラセボ対照なしのシングルアームで、単純な前後比較である。喫煙によって脳内炎症が影響を受けることと放射能被曝を鑑み、副目的である 11C-DAA1106 をつかった神経炎症の評価は、被験者が非喫煙者でかつ本人による希望があったときにのみ行う。

研究実施にあたっては、厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠し、かつ、国立精神・神経医療研究センターの臨床研究審査委員会の承認を得て実施している (承認番号: CR20-002)

### 3. 研究結果

2022 年 12 月時点で、7 名の被験者が研究参加を完了した。そのうち、11C-DAA1106 スキャンも行ったのは希望した 2 名である。

イストラデフィリンによる介入前後で線

条体（尾状核+被殻+側坐核）におけるドパミン D2 受容体結合能の平均は介入前が  $2.35 \pm 0.40$ 、介入後が  $2.52 \pm 0.33$  で、paired t 検定によれば  $t=-3.207$ ,  $p=0.018$  と有意差を認め、アデノシン 2A 受容体遮断役による介入によって覚醒剤使用障害の患者のドパミン D2 受容体密度が上昇することが示唆された。線条体の部位ごとに評価すると、尾状核 ( $t=-3.308$ ,  $p=0.016$ ) と被殻 ( $t=-2.995$ ,  $p=0.024$ ) では有意差を認めたのに対し、側坐核 ( $t=-1.266$ ,  $p=0.25$ ) においては有意差を認めなかった。

11C-DAA1106 スキャンによって算出される神経炎症の指標である SUV は、2名の被験者においていずれも介入後に低下していた。1名の被験者では約30%の低下、もう1名の被験者では約5%の低下であった。

#### 4. 考察

現時点では研究参加を完了した被験者は7名に留まっているが、線条体ドパミン D2 受容体結合能は増加していた。今後、被験者数を増やし、神経心理検査結果との関連も評価していく予定である。目標被験者数は20例である。

#### 5. 研究発表

“Potential Treat-to-Target Approach for Methamphetamine Use Disorder: A Pilot Study of Adenosine 2A Receptor Antagonist With Positron Emission Tomography”  
Front Pharmacol. 2022 May 11;13:820447.



## 市販薬使用障害の臨床的特徴に関する研究

船田大輔（国立精神・神経医療研究センター  
病院精神診療部）

石井香織（国立精神・神経医療研究センター  
病院薬剤部）

### 1. 背景と目的

市販薬とは、「要指導医薬品」と「一般用医薬品」のことを指し、薬局やドラッグストアなどの医薬品販売店舗において消費者自ら選び購入できる、身近な医薬品である。市販薬を規定された用法・用量を遵守せず長期にわたり習慣的に使用したり、急性薬物中毒をきたすほどの用量を服用したりする、市販薬の乱用が若い世代を中心に拡大している。この市販薬の乱用は精神科医療や救急医療現場でも大きな問題となっているが、市販薬使用障害患者の臨床的特徴についてこれまでの研究は乏しく、増加の一途を辿る市販薬使用障害患者の臨床的特徴をさらに詳細に調査することは、治療戦略や市販薬乱用の防止対策の開発のための喫緊の課題と言える。

そのため当センター薬物依存研究部では今後複数の研究プロトコルを設け、多面的な手法で市販薬使用障害患者の臨床的特徴を明らかにすることを検討している。本研究では、当院の薬物依存症専門外来を受診した市販薬使用障害患者を対象に後

方視的に診療録調査を行い、その臨床的特徴を探索的に明らかにすることを目的とする。市販薬使用障害患者の臨床的特徴を明らかにすることにより、今後の治療戦略や医薬品乱用の防止対策の開発につながる事が期待できる。

### 2. 方法

2016年1月1日から2022年12月31日までに当院の依存症専門外来を初回受診した市販薬使用障害患者の診療録より市販薬乱用状況（主たる乱用薬物、乱用年数）と患者背景（性別、年齢、教育年数、職業、精神科受診歴、身体疾患既往歴）等の情報を収集する。また過去の文献や学会での情報を収集し、比較を行う。

なお、研究の実施においては、厚生労働省の最新の「臨床研究に関する倫理指針」に準拠し、かつ、国立精神・神経医療研究センターの臨床研究審査委員会の承認を得て実施している（承認番号：A2022-091）。

### 3. 研究途中経過

2023年1月よりデータ収集を行い解析中である。

### 4. 研究発表

2023年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会（日本アルコール・アディクション医学会学術総会）にて発表予定。

## NMDA 受容体機能解析のための細胞作成 富山健一(国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所薬物依存研究部)

### 1. 研究背景・目的

近年、麻薬であるケタミンやフェンサイクリジンと化学構造の類似した薬物の違法な流通が報告されている。一方で、我が国では幻覚作用を目的とした一部の市販薬の乱用も社会問題となっている。これらの薬物またはその代謝物は、イオンチャネル型グルタミン酸受容体である NMDA 受容体の遮断薬として作用すると考えられる。NMDA 受容体の遮断は、精神・神経活動異常の誘発や NMDA 受容体機能の低下に伴う統合失調症様症状など引き起こす恐れがある。NMDA 受容体を標的とする化合物の有害作用を迅速に予測する手法は確立されていないことから、本研究課題で NMDA 受容体発現細胞を利用した評価法の確立を行う。

### 2. 研究方法

NMDA 受容体は、NR1 サブユニットおよび NR2A から NR2D まで 4 つのサブユニットによってヘテロ複合体が形成され、受容体機能を発現する。本研究ではこれらを発現する細胞の作成を試みた。

#### 研究 1：NMDA 受容体発現細胞の樹立

Tet-on system (Takara)を組み込んだ HEK293 細胞に NR1 (NM\_000832)、テトラサイクリン応答エレメント下に NR2A (NM\_000833)および NR2B (NM\_000834)の cDNA (Origene)組み込み遺伝子導入した。導入にあたっては 4D-Nucleofector®

(Lonza)によるエレクトロポレーション法で実施した。

#### 研究 2：NMDA 受容体の機能評価

NMDA 受容体は、高いカルシウムイオン( $\text{Ca}^{2+}$ )の透過性を有したイオンチャネル機能を有しており、グリシン存在下でグルタミン酸の刺激によって細胞内へ  $\text{Ca}^{2+}$ の流入を引き起こす。一方で、ケタミンやフェンサイクリジンなどは NMDA 受容体の拮抗薬として作用する。すなわち、細胞内への  $\text{Ca}^{2+}$ の取り込みを阻害する。そこで  $\text{Ca}^{2+}$ の蛍光指示薬 FLIPR Calcium 4 Assay kit (Molecular Devices, LLC.)を利用して、グルタミン酸刺激によって細胞内に取り込まれる  $\text{Ca}^{2+}$ の量を定量することで NMDA 受容体に対する薬物の拮抗作用を評価した。

### 3. 研究結果

研究 1：NMDA 受容体を培養細胞に過剰発現させると  $\text{Ca}^{2+}$ の流入をコントロールすることが出来ず、細胞死を引き起こす。そこでテトラサイクリン添加によって NMDA 受容体が発現する Tet-on 誘導型 NMDA 受容体発現細胞の樹立を行なった。本年度は NR2A と NR2B の 2 つのタイプの細胞を作成した。トランスフェクションを行なった HEK-NR2A および HEK-NR2B にテトラサイクリンを添加し、受容体の発現をフローサイトメトリーで解析したところそれぞれのサブタイプの発現を確認した。

研究 2：NMDA 受容体発現細胞の機能評価として細胞内  $\text{Ca}^{2+}$ の流入を  $\text{Ca}^{2+}$ 蛍光指示薬をプロトコルに従い HEK-NR2A および HEK-NR2B に取り込ませた。これらの細胞

に、グリシン存在下でグルタミン酸の刺激を行ったところ、濃度依存的に細胞内に取り込まれる  $\text{Ca}^{2+}$  の流入が増加した。続いてケタミンおよび NMDA 受容体非選択的拮抗薬 MK-801 を添加して、グルタミン酸による刺激を行なったところ、濃度依存的に  $\text{Ca}^{2+}$  の流入量が抑制された。

#### 4. 結論

研究 1: NMDA 受容体は、NR2A、NR2B および NR2D まで 4 つのサブタイプが同定されているが、本年度は NR2A および NR2B ち 2 つの発現細胞を作成した。NMDA 受容体を培養細胞に過剰発現させると細胞死を引き起こしてしまうが、これらの細胞はテトラサイクリンを利用することで試験を行う直前に NMDA 受容体を発現させることが可能であり、安定して受容体機能解析が行えると考えられる。今後、NR2C および NR2D 発現細胞の作成も行う。

研究 2: NMDA 受容体の機能評価には、パッチクランプ法が主に用いられているが、本手法は技術と設備に高度なものが要求されることから薬物の迅速なスクリーニングには向かない。そこで、NMDA 受容体の特性であるイオンチャネルの働きに着目し、細胞内に取り込まれる  $\text{Ca}^{2+}$  に選択的に結合する蛍光指示薬を用いて、グルタミン酸刺激による  $\text{Ca}^{2+}$  蛍光強度の変化を測定した。その結果、麻薬であるケタミンおよび NMDA 受容体非選択的拮抗薬 MK-801 は濃度依存的に  $\text{Ca}^{2+}$  の蛍光強度の発現を抑制した。したがって、本研究で樹立した NR2A および NR2B 発現細胞は、イオンチャネル型グルタミン酸受容体である NMDA 受容

体の機能を有していることが明らかとなった。今後は、 $\text{Ca}^{2+}$  を取り込むことによって起こる膜電位の変化も解析し、最も適切な評価方法を検討する予定である。

#### 5. 研究発表

##### a) 論文

- なし.

##### b) 学会発表

- なし.

## フェンサイクリジン (PCP) やケタミンなど NMDA 受容体拮抗薬の中樞作用の解析と薬物依存症治療標的の探索

三輪秀樹 (国立精神・神経医療研究センター  
精神保健研究所・精神薬理研究部)

### 【研究背景・目的】

フェンサイクリジン (PCP) やケタミンなど NMDA 受容体拮抗薬の作用機序に関しては不明な点が多い。特に、ケタミンは近年抗うつ薬としての効果が着目されているが、光学異性体(R-ケタミンと S-ケタミン)での抗うつ薬の効果の差異が報告されているだけでなく、同じ NMDA 受容体拮抗薬である PCP、MK-801、APV とも効果が異なることから、単純に、NMDA 受容体拮抗薬の作用だけでは説明できない状況であり、他の作用機序 (NMDA 受容体サブユニットへの違いや下流のシグナル伝達、さらには NMDA 受容体以外への作用) も想定しなければいけない。したがって、PCP やケタミンの幻覚作用に関しても、上記の背景をもとに研究する必要がある。また、これらの物質依存症治療薬の標的も解析が進んでいない。本研究では、その標的の一つとして、オキシトシンに着目して治療効果の可能性について検証する。

### 【方法】

フェンサイクリジン (PCP) やケタミンの作用機序として、NMDA 受容体のサブユニット差に着目している。ケタミンは NR2C/D サブユニットを含む NMDA 受容体との結合が高いとの報告があるため (Shawar E, 2009)、報酬系に関わる神経回路 (腹側被蓋野や側坐核) にこれらのサブユニットが多く発現しているのかを免疫組織化学的手法あるいは急性脳スライス標本をもちいた電気生理学的解析により検証する。

オキシトシンシグナルが依存症を寛解させる可能性を示唆している報告があり (Bowen and Neumann, 2017)、物質依存症治療標的の探索として、オキシトシンに着目する。すでに、オキシトシン受容体発現細胞を蛍光タンパク質で可視化した遺伝子改変マウスやオキシトシン受容体発現細胞特異的 Cre 発現マウスを用いた研究成果を報告しており (Inoue, Miwa et al., 2022)、この研究を進展させる。このような遺伝子改変マウスを用いることで、行動薬理的手法ではできない、細胞・神経回路レベルの詳細な解析により、依存症形成過程および

各症状への治療効果の検証が期待できる。

### 【結果】

近年、PCP と同様に NMDA 受容体に作用するデキストメトルファン (DXM) の乱用が問題になっている。したがって、今年度は、DXM の高濃度投与による動物行動の変化について、オープンフィールド試験、驚愕反応およびプレパルス抑制、ワーキングメモリー試験、条件付け場所嗜好性試験を行っている (実験追加中)。

物質依存症治療薬の標的候補であるオキシトシン受容体の脳内分布を、オキシトシン受容体発現細胞を蛍光タンパク質で可視化した遺伝子改変マウスを用いて調べた。その結果、アルコール依存症との関連が複数報告されている扁桃体中心核にオキシトシン受容体が発現していることが確認できた。さらに、脳内では外側中隔において高発現をしていることを見出した。しかしながら、物質依存症と関連性が高い側座核や腹側被蓋野では発現が見られなかった。

### 【結論】

DXM を含め、PCP 系の動物行動への影響を行動レベルだけでなく、細胞レベルまで明らかにすることを目標とする。これにより、標的となる神経回路を含む、脳内の作用機序を明らかにし、幻覚などの異常行動の神経基盤の一端を明らかにしていく。また、脳内では外側中隔においてオキシトシン受容体が高発現しているというデータを得ており、外側中隔から側座核への投射が報酬探索を抑制する (Zhang, Pharmacol Res. 2022) という報告があることから、オキシトシンとの関連性が興味深い。現在、これらのオキシトシン受容体細胞とドパミンを中心とする報酬系との関連性を調べるため、ドパミン受容体 (D1R および D2R) の発現を免疫組織化学法により調べている。ゲーム依存など行動嗜癖と物質依存症との間には、共通する神経基盤がある可能性があるため、これらの結果は、物質依存症の治療標的ではなく、行動嗜癖の治療標的になる可能性もあると考えている。

### 【研究発表】

学会発表

1. Yukiko U Inoue, Hideki Miwa, Kei Hori, Ryosuke Kaneko, Yuki Morimoto, Eriko Koike, Junko Asami, Satoshi Kamijo, Mitsuhiko Yamada, Mikio Hoshino, Takayoshi

Inoue: Targeting neurons with functional oxytocin receptors: A novel set of simple knock-in mouse lines for oxytocin receptor visualization and manipulation. Neuroscience 2022 (Society for Neuroscience Annual Meeting). San Diego, USA. Nov. 12-16, 2022.

2. Yukiko U Inoue, Hideki Miwa, Kei Hori, Ryosuke Kaneko, Yuki Morimoto, Eriko Koike, Junko Asami, Satoshi Kamijo, Mitsuhiko Yamada, Mikio Hoshino, Takayoshi Inoue: Targeting Neurons with Functional Oxytocin Receptors: A Novel Set of Simple Knock-In Mouse Lines for Oxytocin Receptor Visualization and Manipulation 第 45 回日本分子生物学会年会 幕張メッセ 2022.11.30-12.2

## ゲーム障害の臨床的特徴と治療法に関する研究

佐久間寛之（国立病院機構さいがた医療センター精神科）

### 1. 研究背景・目的

行動嗜癖の中でもゲーム行動症はギャンブル障害と同様、物質依存症との類似点を示す知見が集積され、国際的診断基準において物質依存症と同じ項目に分類されるようになった。臨床的にもゲーム行動症の受診患者数は急増している。このため増加する医療需要に応えるためには有効な治療プログラムの開発および効果検証が急務である。ゲーム行動症に対しては他の嗜癖疾患同様に認知行動療法（CBT; Cognitive Behavioral Therapy）の一定の有効性が示されているが、CBTを実施するためには一定の認知機能および社会経験・社会的スキルが必要である。ところがゲーム行動症においては社会経験がなく認知機能も発達途上にある学童期にかなりの有病率を示すことが以前から知られており、これらの年齢層の患者群に有効な治療プログラムが求められる。本邦では青年期のゲーム行動症患者に対して居場所や現実世界の充実感、やりがいをもとにした治療キャンプに関する研究があり、総ゲーム時間の減少および自尊心の上昇が報告されている。本研究ではこの成果を踏まえ、小中学生を中心としたゲーム行動症患者を対象に、現実でのコミュニケーション能力、現実の充実感や達成感、生活力を体験し学ぶことを目的としたプログラムを実施し、治療効果を検証する。また患者のゲーム行動症の重症度や生活の質、家族の心理社会的負担と言った幅広い視点

からの検証を行う。研究 1; ゲーム行動症患者および家族の臨床的特徴の横断調査 研究 2; ゲーム行動症患者に対する現実回帰プログラムの効果研究 研究 3; ゲーム行動症患者の治療による家族の心理的負担感軽減の調査

### 2. 方法

対象：さいがた医療センターおよび向陽台病院新規受診者でゲーム行動症と診断され調査同意が得られた者 100 名およびその家族・保護者 100 名

方法：質問紙票による自記式評価尺度による評価、および客観評価を行う。

研究 1; プログラム参加の有無にかかわらず、調査施設を初診し同意を得た患者および保護者すべてに以下の自記式調査を行う。

A) 患者に対しては性別・年齢・学年・同胞構成・精神科合併症(知的障害や発達障害含む)の既往などの基本情報に加え、ゲーム行動症重症度、発達障害特性スクリーニング、現実適応など。B) 保護者に対しては性別・年齢・職業・家族構成などの基本情報に加え、心理的疲弊感、SOC(Sense of Coherence)、社会適応などを調査する。

研究 2; 調査施設を新規受診した者のうちプログラム参加を開始した 25 名を介入群、不参加の者 25 名を対照群とする。調査項目は現在選定中であるが、ゲーム行動症重症度、現実適応、抑うつ、社会性などの多項目を観測する。調査時点は初診時、治療開始 6 か月後、治療開始 1 年後の 3 時点での状況について、自記式評価に加え公認心理師が評価尺度を測定する。初診からプログラム参加まで 2 カ月以上かかった場合にはプログラム開始時に測定を行い、その 6 カ月後、

1年後に測定を行うこととする。

研究3；研究2と同時点で、家族に対し心理的疲弊感、SOC、抑うつ、家族機能などに関する調査を行う。自記式評価に加え、公認心理士が評価尺度を測定する。

### 3. 結果

初年度のため本年度は研究計画の策定および以下の作業を行った。1. 研究協力者および協力病院の選定・協力依頼と同意、2. 仮説設定と評価尺度設定、3. 研究タイムスケジュールの設定、4. さいがた医療センターおよび向陽台病院の倫理審査委員会申請（現在審査中）。

### 4. 考察

現在は倫理委員会への申請も行い、具体的な研究調査に着手する手前の段階である。ゲーム行動症は治療エビデンスが乏しく、臨床現場は手探りで治療仮説を設定し模索している。本研究班はエビデンスを踏まえ、現実適応の改善、現実生活の困難感の低減がキーであると仮説した。本研究による仮説の検討を行うことで、ゲーム行動症に対する治療エビデンスの構築が前進するものと考えている。

### 5. 研究発表

#### (ア) 査読付き論文

なし。

#### 依頼論文

1. 佐久間寛之. 【病的な「とらわれ」と「こだわり」の現在形-繰り返し行動などの臨床像や対応を含めて】嗜癖性障害におけるとらわれ・こだわりの臨床と対応. 精神科治療学. 2023;38(2):219-24.

2. 佐久間寛之. 今日の依存症の動向 [第4回] 「うちの子はゲーム依存なんですか?」ゲーム障害の診断と治療、予防. 心と社会. 2022;53(3):84-9.

3. 佐久間寛之. 【精神科臨床ライブ】(第8章)物質使用症・嗜癖 「うちの子どもが昼夜逆転してゲームばかりしている」 ゲーム障害が疑われる子どもの相談に来談した親. 精神科治療学. 2022;37(増刊):195-8.

4. 佐久間寛之. 「助けて」が言えない子ども編 「助けて」が言えない子どもたちにどうかわるか 支援者へのメッセージ ゲームに没頭する子どもの「助けて」と言えない心理 沈黙に耳をかたむける. こころの科学. 2022(226):34-9.

### 6. 図書

なし

#### (ア) 学会発表

辻 翔太、濱本 晋也、山川あゆ美、杉本 千佳子、比江島誠人、富原一哉「ゲームの使用法に問題を抱える子どもに入院治療を選択することの意義」 第118回日本精神神経学会学術総会 2022.6.16 (福岡)

## ゲーム障害の病態に関する神経画像的研究

高橋英彦（東京医科歯科大学精神行動医科学分野）

### 1. 研究背景・目的

ゲーム障害では、他の行動嗜癖や物質依存と同様、脳内報酬系や前頭葉の機能低下、画一的画像による cue 刺激への反応などが報告されているが、疾患特異的な神経基盤は明らかではない。そこで、本研究では、安静時機能的 MRI を用いて疾患特異的なゲーム障害の神経基盤を解明することを目的とした。

### 2. 研究方法

本研究では、ゲーム障害患者 20 例程度を対象として、安静時機能的 MRI と臨床指標との相関、日常的に接する動画や広告に即した cue 刺激を用いて機能的 MRI の撮像を行う。具体的には、MRI 装置内で cue 刺激を提示する画面を見ながら、ボタンを使って選択する課題を行う。また、脳構造も合わせて撮影し、形態との関連性について分析する。

また、同じように、年齢、性別をマッチさせた健常被験者についても撮像を行う。

R4 年度は、健常被験者のリクルートから開始した。

研究実施にあたっては、東京医科歯科大学病院臨床研究審査委員会の承認を得た (R2021-006)。

### 3. 研究結果

R4 年度は、まず健常被験者のリクルートを行った。現時点で 9 名の健常被験者、3 名

のゲーム障害のデータが集められた。ゲーム障害患者のリクルートに関しては、本学附属病院は、年間 100 件以上のゲーム障害患者が新規に受診しており、患者を集めやすい環境は整っている。各部署との調整も完了したため、R5 年度より本格的にスタートする予定である。

### 4. 結論

R4 年度の結果を踏まえて、R5 年度以降はゲーム障害患者の本格的なデータ収集開始および健常被験者のデータ収集の継続を行う。現時点で当初の計画に変更はない。本研究において、嗜癖行動の予防・早期介入・重症度を評価する指標として応用できる可能性がある。また、神経基盤を明らかにすることにより、ニューロフィードバックなどの新規治療法開発への有用な知見となる可能性がある。

### 5. 研究発表

#### a) 論文

##### ①査読付論文

- Takeuchi H, Yahata N, Lisi G, Tsurumi K, Yoshihara Y, Kawada R, Murao T, Mizuta H, Yokomoto T, Miyagi T, Nakagami Y, Yoshioka T, Yoshimoto J, Kawato M, Murai T, Morimoto J, Takahashi H. Development of a classifier for gambling disorder based on functional connections between brain regions. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2022 76(6):260–267.
- Takeuchi H, Tsurumi K, Murao T, Mizuta H, Murai T, Takahashi H. Amygdala volume is associated with



risky probability cognition in gambling disorder. *Addict Biol.* 2019 Jul;24(4):802-810.

- Ono M, Kochiyama T, Fujino J, Sozu T, Kawada R, Yokoyama N, Sugihara G, Murai T, Takahashi H. Self-efficacy modulates the neural correlates of craving in male smokers and ex-smokers: an fMRI study. *Addict Biol.* 2018 Sep;23(5):1179-1188.
- Takeuchi H, Tsurumi K, Murao T, Takemura A, Kawada R, Urayama SI, Aso T, Sugihara GI, Miyata J, Murai T, Takahashi H. Common and differential brain abnormalities in gambling disorder subtypes based on risk attitude. *Addict Behav.* 2017 Jun;69:48-54.

- 藤野純也「意思決定と脳画像研究について（若手研究者育成プログラム）」第44回日本生物学的精神医学会年会・第32回日本臨床精神神経薬理学会年会・第52回日本神経精神薬理学会年会・第6回日本精神薬学会総会学術集会合同年会, 東京（ハイブリッド開催）, 2022年12月

## ② 依頼論文

なし

## b) 図書

なし

## c) 学会発表

- 治徳大介「ゲーム行動症の診療におけるデジタルアプリケーションを用いたポジティブな取り組み」第11回日本ホスピタリティサイコロジイ医学学会学術集会, 東京（ハイブリッド開催）, 2022年12月
- 藤野純也「依存症とポジティブサイコロジイ」第11回日本ホスピタリティサイコロジイ医学学会学術集会, 東京（ハイブリッド開催）, 2022年12月

## ギャンブル障害患者の臨床的特徴と治療に関する研究

常岡俊昭 (昭和大学医学部精神医学講座、昭和大学附属烏山病院)

### 1. 研究背景・目的

本邦におけるギャンブル障害患者の臨床的特徴に関する研究はまだ少ない。また近年、疾患としての認知度が上昇しているため、今までの受診者はギャンブル障害の中でも特に治療に繋がりがやすい特殊な一群であった可能性がある。ギャンブル障害は希死念慮・自殺企図を合併しやすく自殺予防の点からもギャンブル障害に対しての医療的介入が求められている。一方でギャンブル障害に特化して対応できる医療者の数は多くなく、既存の自助グループや家族会に繋ぐ事で治療効果を得られる一群の特徴を抽出することはギャンブル障害治療のすそ野を広げる事につながると期待できると考える。よって本研究はギャンブル障害患者の併存疾患や臨床的特徴を明らかにし、それぞれの特徴と医療機関で行われる認知行動療法・自助グループへの参加・家族会による家族介入・併存疾患への薬物療法などの治療の効果の関係性を調査することで、一般精神科でも汎化可能な治療方法を特定することを目的としている。

### 2. 研究方法

【研究デザイン】 前向き観察研究

【対象患者】 昭和大学附属烏山病院にギャンブル問題を主訴として初診し、ICD-10で病的賭博の診断がつくもの

【目標症例数】 30名

【主要評価項目】 当院受診後のギャンブル行動の変化と当院プログラム・自助グループ・家族会それぞれの参加有無と関連性の有無

【副次評価項目】 ギャンブル障害患者の特性調査、当院受診後のギャンブル行動の変化と特性の関連性

【調査項目】 生年月日、性別、初回発病年齢、発病年月日、罹患期間、重症度、合併症の有無や既往歴、ギャンブル行動などについてのアンケート調査、自記式評価尺度 (CARRS、AQ、AUDIT、LOST、SOGS、GSES、JART、ACES)

上記調査項目は初回来院時に行い、半年後と1年後には過去半年間におけるギャンブル行動などについてのアンケート調査、SOGS、GSESを行う。

なお研究実施にあたっては、昭和大学における人を対象とする研究等に関する倫理委員会の承認を得た(22-137-A)。

### 3. 研究途中経過

2022年12月1日より本研究における患者リクルートを開始し、現在10名同意を取得した。

### 4. 研究発表

未定

## ギャンブル障害の病態に関する神経画像的研究

村井俊哉（京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座（精神医学））

### 1. 研究背景・目的

ギャンブル障害患者の外来治療継続率は低く、その臨床経過の神経基盤を検討した研究はまだない。

本研究は、ギャンブル障害患者の外来治療プログラム参加継続を予測する神経基盤、治療プログラム参加継続に伴う変化の神経基盤を明らかにすることを目的とする。

### 2. 研究方法

専門医療機関にてギャンブル障害外来治療プログラム参加初期患者の脳画像・心理検査データを取得する。これをプログラム参加継続群と中断群で比較し、参加継続を予測する脳構造・機能上の特徴を同定する。また、継続群については6カ月後の脳画像データも取得し、初期データと比較して参加継続に伴う脳構造・機能の変化を明らかにする。

研究実施にあたっては、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会の承認を得ている。

### 3. 研究結果

今年度は、延べ7名のギャンブル障害患者群、9名の健康対照群のデータを取得している。

### 4. 結論

脳画像解析を施行するためには引き続き

データ取得を継続する必要がある。データ取得を加速させるため、京都大学医学部附属病院においてギャンブル障害患者の外来治療プログラムを実施する体制を整備した。

### 5. 研究発表

#### a) 論文

##### ①査読付論文

- なし

##### ②依頼論文

- 鶴身孝介, 村井俊哉: アディクションの歴史 ～アルコール依存症を中心に～. 精神科, 141(2)185-190. 2022.8

#### b) 図書

- なし

#### c) 講演・学会発表

- 鶴身孝介: ギャンブル障害の実際 ～脳画像研究を交えて～. 京都府ギャンブル依存症セミナー（オンライン）. 2022.5.30
- 鶴身孝介, 田中増郎, 池田俊一郎, 山敷宣代, 橋本望, 岡知加, 青山久美, 新井清美, 宮田久嗣: 依存症予防のための大学における依存症教育の提案. 第25回日本精神保健・予防学会学術集会（京都）. 2022.11.12
- 鶴身孝介: ギャンブル障害とポジティブサイコロジー. 第11回日本ポジティブサイコロジー医学会学術集会（東京）. 2022.12.03

## A comprehensive study on the pathophysiology, syndromes, and treatment of addiction

Principle researcher: Toshihiko Matsumoto, M.D., Ph.D.

Department of Drug Dependence Research, National Institute of Mental Health,  
Nation Center of Neurology and Psychiatry

The objectives of this study were threefold. First, to clarify the pathophysiology and clinical characteristics of each of the two addictive behaviors, gambling disorder, and gaming disorder, from both psychosocial and biological perspectives; second, to examine the effects of judicial and healthcare measures on methamphetamine use disorder and to examine the clinical characteristics and treatment of the newly emerging social problem, over-the-counter drug use disorder; and third, to examine the role of the treatment of gambling and gaming disorder. Second, to examine the effects of judicial and health care measures on methamphetamine use disorders and to examine the clinical characteristics and treatment of the emerging social problem of over-the-counter drug use disorder. Third, to elucidate the biological mechanisms and pathophysiology of substance use disorders' onset and symptom maintenance, and to explore the potential for pharmacotherapy.

To achieve these three objectives, this research group plans to conduct research for three years in two broad sections, as shown below, with a total of nine research and development projects.

Section 1: Project on the Clinical Characteristics and Pathophysiology of Addictive Behaviors.

1. Research on gambling disorder
  - a) Study on Clinical Characteristics of Patients with Gambling Disorder
  - b) A Neuroimaging Study of the Pathophysiology of Gambling Disorder
2. Research on game disorder
  - a) Psychosocial research: Study on Clinical Characteristics of Game Disorder
  - b) Neuroimaging study on the pathophysiology of game disorder

Section 2: Research on the Clinical Profile of Substance Use Disorders

1. Clinical research on substance use disorders
  - a) A Study of Secular Changes in the Clinical Profile of Patients with Methamphetamine Use Disorder: Effects of Changes in the Judicial and Health Systems
  - b) Functional Brain Imaging Study for the Development of Pharmacotherapy for Methamphetamine Use Disorders: A Specific Clinical Study Using Parkinson's Drugs and PET Scanning
  - c) A Study of Clinical Characteristics of Over-the-Counter Drug Use Disorders
2. Basic research related to substance use disorders

a) Analysis of Central Actions of NMDA Receptor Antagonists such as Phencyclidine (PCP) and Ketamine and Search for Therapeutic Targets for Drug Dependence

b) Cell Preparation for Analysis of NMDA Receptor Function

In the current fiscal year, each subcontracted research project has been preparing its implementation system for full-scale implementation in the following fiscal year and beyond. To date, preparations are proceeding as planned.