

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：82609

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24659549

研究課題名(和文)ドーパミン非依存性精神活動の解明

研究課題名(英文)Analyses of dopamine-independent brain functions with dopamine deficient mice.

研究代表者

池田 和隆 (IKEDA, Kazutaka)

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・参事研究員

研究者番号：60281656

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：快情動、人格、注意など主要な精神活動や運動を制御する極めて重要な脳内物質であるドーパミンを欠乏させたマウスを準備して行動科学的、生化学的、分子生物学的に解析した。ドーパミンが欠乏しても歩行できること、むしろ多動を示すことが明らかとなった。この異常な多動は、抗精神病薬のハロペリドールなどによっては抑制されなかったが、クロザピンによって抑制された。クロザピンの多様な作用機序の中で、ムスカリニックアセチルコリン受容体作動効果が、このマウスの多動抑制と関わる可能性が示唆された。ドーパミン欠乏によりアセチルコリン神経伝達が抑制され、異常行動が誘発されると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Dopaminergic systems have been known to be involved in the regulation of locomotor activity and development of psychosis. The present study showed that dopamine-deficient (DD) mice, which had received daily L-DOPA injections, could move effectively and even be hyperactive 72 h after the last L-DOPA injection when dopamine was almost completely depleted. Such hyperactivity was ameliorated by clozapine but not haloperidol or ziprasidone. Among multiple actions of clozapine, muscarinic acetylcholine (ACh) activation markedly reduced locomotor activity in DD mice. Furthermore, the expression of choline acetyltransferase, an ACh synthase, was reduced and extracellular ACh levels were significantly reduced in DD mice. These results suggest that the cholinergic system, in addition to the dopaminergic system, may be involved in motor control, including hyperactivity and psychosis.

研究分野：精神神経科学

キーワード：医療・福祉 生理活性 神経科学 脳・神経 薬理学

## 1. 研究開始当初の背景

ドーパミンは、快情動、人格、注意など主要な精神活動や運動を制御する極めて重要な脳内物質である。連携研究者の小林和人らと Palmiter らは、遺伝子組換え技術を駆使してそれぞれ独立にドーパミン欠乏マウスを作出し、このマウスが顕著な運動量低下を示すことを報告した (J Neurosci Res, 1998; Cell, 1995)。また、Palmiter らはこのドーパミン欠乏マウスを用いることで、モルヒネの報酬効果がドーパミンシステムに依存しないこと (Nature, 2005) など、ドーパミンシステムの生理的役割に関する研究報告を一流誌に数多く発表している。しかし、研究代表者らは、このマウスでは、L-ドーパ投与 24 時間後 (Palmiter らの実験条件) の細胞外ドーパミン量は野生型マウスの 2% ほど残存しているメタンフェタミン投与により増加すること、L-ドーパ投与 72 時間後では検出限界以下であること、また、72 時間以降ではむしろ多動を示し、この多動はドーパミン受容体拮抗薬であるハロペリドールを投与しても抑制されない (図 1) という驚くべき実験結果を得た (当時未発表データ)。そこで、真のドーパミン欠乏マウスを用いることで、ドーパミンシステムの精神活動における真の役割を解明できると考え、本研究を着想した。

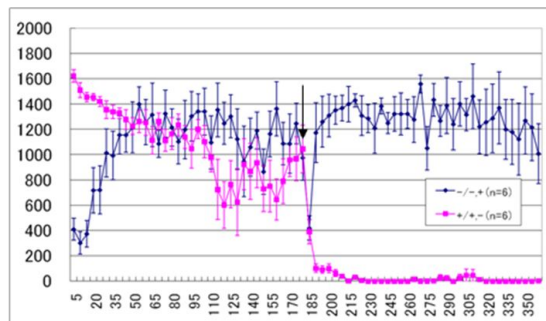


図 1: L-ドーパ投与 72 時間後における移所運動量試験 (矢印の時点でハロペリドール(1 mg/kg)を投与)

## 2. 研究の目的

ドーパミン非依存性精神活動を解明するため、以下の目標を定めた。

- (1) ドーパミン欠乏時の異常行動に対する定型、非定型抗精神病薬の効果を明らかにする。
- (2) ドーパミン欠乏時の活動を制御する脳領域を同定する。
- (3) ドーパミン欠乏時に発現変化する遺伝子を同定する。
- (4) ドーパミン欠乏時の活動を制御する脳内システムを同定する。
- (5) 報酬系を中心とした精神活動を、ドーパミン依存性・非依存性に分類する。

## 3. 研究の方法

### ドーパミン欠乏マウスの準備

チロシン水酸化酵素 (TH) 遺伝子欠損でありドーパミン水酸化酵素 (DBH) のプロモーター制御下で TH を発現させたマウスを準備した。具体的には、TH ヘテロ欠損マウスと、TH ヘテロ欠損でありかつ DBH プロモーター制御の TH 遺伝子が導入されているマウスとの交配により仔を得、生後 10 日目より L-ドーパ (50 mg/kg) を毎日投与した。生後 2 週目に耳より生体組織を採取し、PCR を用いた遺伝子多型判定を行った。最後に L-ドーパを投与してから 72 時間以降のマウスを実験に用いた。

### 異常行動に対する抗精神病薬の効果検討

移所運動量試験 (室町機械スーパーメックス) を行う。オープンフィールドに 3 時間マウスを入れて行動量を測定したのち、定型抗精神病薬 (ハロペリドール) または非定型抗精神病薬 (クロザピン) を投与し、オープンフィールドへ戻して、3 時間マウスの行動量を測定した。また、クロザピンの標的分子に選択的な薬剤を投与して実験を行うことで、クロザピンがドーパミン欠乏マウスの多動を抑制するメカニズムを検討した。

### ドーパミン非存在下で活動する脳領域の同定

ドーパミン欠乏マウスの脳を採取し、免疫組織化学的解析を行った。具体的には、アセチルコリン合成酵素である ChAT を発現する細胞を同定し、ドーパミン欠乏時に発現変化する脳領域を同定した。

### ドーパミン非存在下の活動を制御する脳システムの同定

上記の薬剤反応性や上記の活動脳領域から推測される神経伝達システムに焦点を絞り、分子生物学的、生化学的手法によってドーパミン非存在下の活動を制御する脳システムを同定した。

### ドーパミン非存在下で維持される行動と障害される行動の同定

移所運動量試験およびカタレプシー試験により、ドーパミン欠乏マウスにおいて障害される機能と維持される機能を同定した。

## 4. 研究成果

ドーパミン欠乏マウスは、ドーパミンの前駆体である L-DOPA を毎日投与することで長期間飼育することができ、L-DOPA を 3 日間断薬すると細胞外ドーパミン量は検出限界以下になることが明らかになった。また、この真のドーパミン欠乏マウスは、定型抗精神病薬のハロペリドールでは抑制されない

異常な多動を示し、この多動は非定型抗精神病薬のクロザピンによって抑制されることが明らかになった。さらに、クロザピンの多くの作用の中で、ムスカリニックアセチルコリン受容体作動作用が多動抑制と関係していることが明らかとなった。

そこで、ドーパミン欠乏マウスにコリンエステラーゼ阻害剤であるドネペジルを投与したところ、このマウスの多動が抑制された。また、マイクロダイアリシス法によりドーパミン欠乏マウスにおける細胞外アセチルコリン濃度を測定したところ、有意な低下が認められた。さらに、ドーパミン欠乏マウスの脳における遺伝子発現変化を網羅的に調べた結果、アセチルコリンの合成酵素であるコリンアセチルトランスフェラーゼ(ChAT)の遺伝子発現が低下していることが明らかになった。

非定型抗精神病薬のジブラシドンおよびオランザピンには、ドーパミン欠乏マウスの多動を抑制する効果は認められなかった。オランザピンにはムスカリニックアセチルコリン受容体への作用が知られているが、クロザピンの代謝物による作動作用と違い、拮抗作用が主であるため、効果が認められなかった可能性が考えられる。

これらの結果は、ドーパミンが枯渇することによる異常行動は、非定型抗精神病薬の中でもクロザピンなどムスカリニックアセチルコリン受容体作動効果を誘発する薬物のみで改善されると考えられる。また、非定型抗精神病薬の中でもクロザピンのみに認められる抗精神病作用とクロザピンによるドーパミン欠乏マウスの異常行動の改善効果との類似性を示唆している。

一方、ドーパミン欠乏マウスは顕著なカタレプシーを示すことから、運動の開始はドーパミン依存性であり、運動の継続はドーパミン非依存性であると考えられた。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計49件より抜粋)

- (1) Hagino Y, Kasai S, Fujita M, Setogawa S, Yamaura H, Yanagihara D, Hashimoto M, Kobayashi K, Meltzer HY, \*Ikeda K (2015) Involvement of cholinergic system in hyperactivity in dopamine-deficient mice. **Neuropsychopharmacology** 40:1141-1150. 査読有  
doi: 10.1038/npp.2014.295
- (2) Sawa A, Kida S, \*Ikeda K (2015) Microphenotypes of mental disorders: a systematic approach to study disease mechanisms. **Curr Mol Med** 15:109-110. 査読無  
doi: 10.2174/156624015666150303001535.
- (3) Aoki Y, Nishizawa D, Hasegawa J, Kasai S, Yoshida K, Koukita Y, Ichinohe T, Nagashima M, Katoh R, Satoh Y, Tagami M, Hayashida M, Fukuda K, \*Ikeda K (2015) Association between the rs1465040 single-nucleotide polymorphism close to the transient receptor potential subfamily C member 3 (TRPC3) gene and postoperative analgesic requirements. **J Pharmacol Sci** 127:391-393. 査読有  
doi: 10.1016/j.jphs.2015.02.005.
- (4) Igari M, Shen HW, Hagino Y, Fukushima S, Kasahara Y, Lesch KP, Murphy DL, Hall FS, Uhl GR, Ikeda K, Yaegashi N, \*Sora I (2015) Attenuated methamphetamine-induced locomotor sensitization in serotonin transporter knockout mice is restored by serotonin 1B receptor antagonist treatment. **Behav Pharmacol** 26:167-179. 査読有  
doi: 10.1097/FBP.0000000000000120.
- (5) \*Ogai Y, Senoo E, Chin Gardner F, Haraguchi A, Saito T, Morita N, Ikeda K (2015) Association between experience of maltreatment and severity of drug addiction measured by the Addiction Severity Index among Japanese drug-dependent patients. **Int J Environ Res Public Health** 12:2781-2792. 査読有  
doi: 10.3390/ijerph120302781.
- (6) Yoshida K, Nishizawa D, Ichinomiya T, Ichinohe T, Hayashida M, Fukuda K, \*Ikeda K (2015) Prediction formulas for individual opioid analgesic requirements based on genetic polymorphism analyses. **PLoS ONE** 10:e0116885. 査読有  
doi: 10.1371/journal.pone.0116885.
- (7) Ide S, Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, Hasegawa J, Hayashida M, Minami M, \*Ikeda K (2014) Haplotypes of P2RX7 gene polymorphisms are associated with both cold pain sensitivity and analgesic effect of fentanyl. **Mol Pain** 10:75. 査読有  
doi: 10.1186/1744-8069-10-75.
- (8) Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, Ogai Y, Hasegawa J, Sato N, Yamada H, Tanioka F, Sugimura H, Hayashida M, \*Ikeda K (2014) Association between KCNJ6 (GIRK2) gene

- polymorphism rs2835859 and post-operative analgesia, pain sensitivity, and nicotine dependence. *J Pharmacol Sci* 126:253-263. 査読有  
doi: 10.1254/jphs.14189FP.
- (9) \*Iwahashi K, \*Nishizawa D, Narita S, Numajiri M, Murayama O, Yoshihara E, Onozawa Y, Nagahori K, Fukamauchi F, Ikeda K, Ishigooka J (2014) Haplotype analysis of GSK-3beta gene polymorphisms in bipolar disorder lithium responders and non-responders. *Clin Neuropharmacol* 37:108-110. 査読有  
doi: 10.1097/WNF.0000000000000039.
- (10) Koga M, Nakamoto Y, Nakamura K, Ikeda K, \*Yoshii M, Kawana S (2014) Stress sensitivity in patients with atopic dermatitis in relation to the translocator protein 18 kDa (TSPO). *J Nippon Med Sch* 81(3):148-156. 査読有  
doi: 10.1272/jnms.81.148.
- (11) Aoki Y, Yoshida K, Nishizawa D, Kasai S, Ichinohe T, \*Ikeda K, Fukuda K (2014) Factors that affect intravenous patient-controlled analgesia for postoperative pain following orthognathic surgery for mandibular prognathism. *PLoS ONE* 9:e98548. 査読有  
doi: 10.1371/journal.pone.0098548.
- (12) Nishizawa D, Ohi K, Hashimoto R, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Yano-Umeda S, Takeda M, \*Ikeda K (2014) Association between genetic polymorphism rs2952768, close to the *METTL21A* and *CREB1* genes, and intellectual ability in healthy subjects. *J Addict Res Ther* 査読有  
doi: 10.4172/2155-6105.1000178.
- (13) Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, Hasegawa J, Aoki Y, Nishi A, Saita N, Koukita Y, Nagashima M, Katoh R, Satoh Y, Tagami M, Higuchi S, Ujike H, Ozaki N, Inada T, Iwata N, Sora I, Iyo M, Kondo N, Won MJ, Naruse N, Uehara K, Itokawa M, Koga M, Arinami T, Kaneko Y, Hayashida M, \*Ikeda K (2014) Genome-wide association study identifies a potent locus associated with human opioid sensitivity. *Mol Psychiatry* 19:55-62. 査読有  
doi: 10.1038/mp.2012.164
- (14) \*Yamamoto H, Kamegaya E, Sawada W, Hasegawa R, Yamamoto T, Hagino Y, Takamatsu Y, Imai K, Koga H, Mishina M, Ikeda K (2013) Involvement of the N-methyl-D-aspartate receptor GluN2D subunit in phencyclidine-induced motor impairment, gene expression, and increased Fos immunoreactivity. *Mol Brain* 6:56. 査読有  
doi:10.1186/1756-6606-6-56.
- (15) Kobayashi D, Nishizawa D, Takasaki Y, Kasai S, Kakizawa T, \*Ikeda K, Fukuda K (2013) Genome-wide association study of sensory disturbances in the inferior alveolar nerve after bilateral sagittal split ramus osteotomy. *Mol Pain* 9:34. 査読有  
doi: 10.1186/1744-8069-9-34.
- (16) Kasai S, \*Ikeda K (2013) Reduced supraspinal nociceptive responses and distinct gene expression profile in CXBH recombinant inbred mice. *J Pain* 14:648-661. 査読有  
doi: 10.1016/j.jpain.2013.01.773.
- (17) Ide S, Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, Hasegawa J, Hayashida M, Minami M, \*Ikeda K (2013) Association between genetic polymorphisms in Cav2.3 (R-type) Ca<sup>2+</sup> channels and fentanyl sensitivity in patients undergoing painful cosmetic surgery. *PLoS ONE* 8:e70694. 査読有  
doi: 10.1371/journal.pone.0070694.
- (18) Aoki Y, Nishizawa D, Kasai S, Fukuda K, Ichinohe T, Yamashita S, \*Ikeda K (2013) Association between the variable number of tandem repeat polymorphism in the third exon of the dopamine D4 receptor gene and sensitivity to analgesics and pain in patients undergoing painful cosmetic surgery. *Neurosci Lett* 542:1-4. 査読有  
doi: 10.1016/j.neulet.2013.02.039.
- (19) Seo S, Takayama K, Uno K, Ohi K, Hashimoto R, Nishizawa D, Ikeda K, Ozaki N, Nabeshima T, Miyamoto Y, \*Nitta A (2013) Functional analysis of deep intronic SNP rs13438494 in intron 24 of *PCLC* gene. *PLoS ONE* 8(10):e76960. 査読有  
doi: 10.1371/journal.pone.0076960.
- (20) Shinohara M, \*Saitoh M, Nishizawa D, Ikeda K, Hirose S, Takanashi J, Takita J, Kikuchi K, Kubota M, Yamanaka G, Shiihara T, Kumakura A, Kikuchi M, Toyoshima M, Goto T, Yamanouchi H, Mizuguchi M (2013) ADORA2A polymorphism predisposes children to encephalopathy with febrile status epilepticus. *Neurology* 80:1571-1576. 査読有  
doi: 10.1212/WNL.0b013e31828f18d8.
- (21) Ohara A, Kasahara Y, Yamamoto H, Hata H, Kobayashi H, Numachi Y, Miyoshi I, Hall FS, Uhl GR, Ikeda K, \*Sora I. (2013) Exclusive expression of VMAT2 in noradrenergic neurons increases viability of homozygous VMAT2 knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun* 432:526-532. 査読有  
doi: 10.1016/j.bbrc.2013.02.014.
- (22) Moriyama A, Nishizawa D, Kasai S, Hasegawa J, Fukuda K, Nagashima M, Katoh R, \*Ikeda K (2013) Association

- between genetic polymorphisms of the beta<sub>1</sub>-adrenergic receptor and sensitivity to pain and fentanyl in patients undergoing painful cosmetic surgery. *J Pharmacol Sci* 121:48-57. 査読有  
doi: 10.1254/jphs.12159FP.
- (23) Sugaya N, Kobayashi T, \*Ikeda K (2013) Role of GIRK channels in addictive substance effects. *J Drug Alcohol Res* 2:1-11. 査読有  
doi: 10.4303/jdar/235823.
- (24) \*池田和隆, 高松幸雄, 曾良一郎 (2013) ADHD の精神薬理学 - モデル動物研究から -. *最新医学* 68:2126-2133. 査読無
- (25) Sato A, Mizuguchi M, \*Ikeda K (2013) Social interaction test: a sensitive method for examining autism-related behavioral deficits. *Protocol Exchange* 査読無  
doi:10.1038/protex.2013.046.
- (26) Sato A, Kasai S, Kobayashi T, Takamatsu Y, Hino O, \*Ikeda K, Mizuguchi M (2012) Rapamycin reverses impaired social interaction in mouse models of tuberous sclerosis complex. *Nat Commun* ncomms2295. 査読有  
doi: 10.1038/ncomms2295.
- (27) Ella E, Sato N, Nishizawa D, Kageyama S, Yamada H, Kurabe N, Ishino K, Tao H, Tanioka F, Nozawa A, Chen R, Shinmura K, Ikeda K, \*Sugimura H (2012) Association between dopamine beta hydroxylase rs5320 polymorphism and smoking behaviour in elderly Japanese. *J Hum Genet* 57:385-390. 査読有  
doi: 10.1038/jhg.2012.40.
- (28) Sugaya N, Ogai Y, Kakibuchi Y, Senoo E, \*Ikeda K (2012) Influence of GIRK channel inhibition on relapse risk in Japanese alcohol-dependent inpatients. *Jpn J Neuropsychopharmacol* 32:165-167. 査読有
- [学会発表](計 113 件より抜粋)
- (1) \*笠井慎也, 萩野洋子, 池田和隆 (2015) 疾患モデルとしてのマウスとドーパミン関連遺伝子改変マウスの解析. 第 10 回日本統合失調症学会, 都市センターホテル(東京都千代田区) [2105/03/27].
- (2) \*萩野洋子, 笠井慎也, 藤田雅代, 瀬戸川将, 山浦洋, 柳原大, 橋本款, 小林和人, 池田和隆 (2014) ドーパミン欠損マウスの多動におけるアセチルコリン神経の関与. 第 24 回日本臨床精神神経薬理学会・第 44 回日本神経精神薬理学会合同年会, 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市) [2014/11/21].
- (3) \*藤田雅代, 萩野洋子, 笠井慎也, 橋本款, 小林和人, 池田和隆 (2014) ドーパミン欠乏マウスモデルを用いたドーパミン非存在下の運動亢進メカニズムの解析. 第 24 回日本臨床精神神経薬理学会・第 44 回日本神経精神薬理学会合同年会, 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市) [2014/11/21].
- (4) \*Ikeda K, Nishizawa D, Hayashida M, Fukuda K (2014) Personalized pain control. [招待講演] 2014 YONSEI BK21 PLUS-IGAKUKEN Joint Symposium, Soul (Korea) [2014/06/20].
- (5) \*池田和隆, 西澤大輔 (2014) オピオイド性鎮痛薬感受性と P 糖タンパク質遺伝子多型との関連. [招待講演] 日本薬学会第 134 年会, 熊本大学(熊本県熊本市) [2014/03/29].
- (6) \*池田和隆, 高松幸雄, 曾良一郎 (2013) ドーパミントランスポーター欠損による AD/HD 様行動の発現. [招待講演] 第 23 回日本臨床精神神経薬理学会・第 43 回日本神経精神薬理学会合同年会, 沖縄コンベンションセンター(沖縄県宜野湾市) [2013/10/26].
- (7) \*Ikeda K (2013) Involvement of G protein-activated inwardly rectifying potassium (GIRK) channel in substance dependence. [基調講演] CINP Special Congress on Addiction and Mental Health, Kuala Lumpur (Malaysia) [2013/10/02].
- (8) \*Ikeda K, Hagino Y, Kasai S, Yamamoto H (2013) NMDA receptor channel subunit GluN2D as a key target of phencyclidine. [招待講演] 3rd Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP), Beijing (China) [2013/09/13].
- (9) \*池田和隆, 西澤大輔 (2013) 依存性物質作用個人差の遺伝子メカニズムから探る依存のメカニズム. [招待講演] Neuro2013, 国立京都国際会館(京都府京都市) [2013/06/21].
- (10) \*池田和隆 (2013) Genetic mechanisms underlying individual differences in sensitivity to addictive substances. [招待講演] 依存性薬物感受性個人差の遺伝子メカニズム. 富山大学主催国際シンポジウム, 富山大学(富山県富山市) [2013/03/14].
- (11) \*Ikeda K (2013) Hallucinogens and HMDA receptor channel GluN2D subunit. [招待講演] The 4<sup>th</sup> Korea Japan Symposium, Seoul (Korea) [2013/02/26].
- (12) \*池田和隆 (2013) 痛み個人差と鎮痛個人差のゲノム科学. [招待講演] 第 76 回日本心身医学会東北地方会特別講演, 東北大学医学部良陵会館(宮城県仙台市) [2013/02/23].
- (13) \*池田和隆, 西澤大輔, 高松幸雄, 菅谷渚, 小林徹 (2012) 薬物依存およびアルコール

ル依存における GIRK チャンネルの関わり。  
[招待講演] 日加合同シンポジウム, 薬物  
依存による分子的・機能的変化, 第 35 回  
日本神経科学大会, 名古屋国際会議場  
(愛知県名古屋市) [2012/09/19].

- (14) \*Ikeda K, Nishizawa D, Kasai S (2012)  
Genetic mechanisms underlying sensitivity  
to pain and analgesics: genetically  
programmed systems inducing primitive  
emotion. [招待講演] Pain-related emotion,  
Central Neuraplasticity in  
Sensory-Emotional Link, Neuroscience  
2012 Satellite Symposium, 自然科学研究  
機構生理学研究所(愛知県岡崎市)  
[2012/09/13].
- (15) \*Ikeda K, Nishizawa D, Takamatsu Y,  
Sugaya N, Kobayashi T (2012) Effects of  
pharmacotherapeutics inhibiting GIRK  
channels in drug and alcohol dependence.  
[招待講演] Symposium53, New  
perspectives on the pharmacotherapy of  
substance dependence:Translating methods  
and medications from other therapeutic  
areas, 2012 ISBRA World Congress, 札幌  
コンベンションセンター(北海道札幌市)  
[2012/09/11].
- (16) \*池田和隆, 西澤大輔, 高松幸雄, 菅谷渚,  
小林徹 (2012) GIRK チャンネルの依存治  
療標的分子としての可能性. [招待講演]  
シンポジウム 7, 新規依存治療薬の探索  
- 候補標的分子の解析から臨床試験ま  
で -, 平成 24 年度アルコール・薬物依存  
関連学会合同学術総会, 札幌コンベンシ  
ョンセンター(北海道札幌市)  
[2012/09/08].
- (17) \*池田和隆 (2012) アルコールなど依存  
性物質の薬理. [招待講演] 基礎講座, 平  
成 24 年度アルコール・薬物依存関連学  
会合同学術総会, 札幌コンベンションセ  
ンター(北海道札幌市) [2012/09/07].
- (18) \*池田和隆 (2012) 疼痛管理におけるテ  
ーラーメイド医療の可能性. [招待講演]  
シンポジウム 4, 緩和医療における最新  
の薬物療法, 第 17 回日本緩和医療学会  
学術大会, 神戸国際展示場(兵庫県神戸  
市) [2012/06/22].
- (19) \*池田和隆, 菅谷渚, 大谷保和, 合川勇三,  
梅野充, 妹尾栄一, 樋口進 (2012) 依存  
重症度評価ツールの臨床応用. [招待講  
演] シンポジウム 38, 薬物依存の基礎か  
ら臨床、そして日常診療との関わりにつ  
いて, 第 108 回日本精神神経学会学術総  
会, 札幌市産業振興センター(北海道札  
幌市) [2012/05/25].

{図書}(計 10 件より抜粋)

- (1) Sawa A, Kida S, Ikeda K. (Guest  
Edited) (2015) Microphenotypes of

Mental Disorders: A Systematic  
Approach to Study Disease  
Mechanisms. Curr Mol Med 【編著】  
Vol 15, Issue 2. Dubai: Bentham  
Science Publishers.

- (2) Kida S, Sawa A, Ikeda K (Guest  
Edited) (2015) Elucidating  
Mechanisms for Mental Disorders:  
From Specific Molecules to Pathology.  
Curr Mol Med 【編著】 Vol 15, Issue 3.  
Dubai: Bentham Science Publishers.
- (3) 笠井慎也, 池田和隆 (2015) 薬物依存.  
In: 分子脳科学 - 分子から脳機能と心  
に迫る - (三品昌美編), pp215-226. 京  
都: (株) 化学同人.
- (4) 池田和隆 (2014) 病態生理 1.神経科学.  
In: 最新医学別冊 新しい診断と治療の  
ABC 83 / 精神 9 アルコール依存症(齋  
藤利和編), pp44-50. 大阪: 最新医学社.
- (5) \*Ogai Y, Chin F, Ikeda K (2012)  
Assessment of craving to predict  
relapse in patients with substance  
abuse/dependence. In: Advances in  
Psychology Research. Vol. 88  
(Alexandra M. Columbus, ed),  
pp225-234. New York: Nova Science  
Publishers.

{その他}

ホームページ

公益財団法人東京都医学総合研究所ホーム  
ページ

<http://www.igakuken.or.jp/>

依存性薬物プロジェクトホームページ

<http://www.igakuken.or.jp/abuse/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

池田 和隆 (IKEDA, Kazutaka)

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・参事研究員

研究者番号: 6 0 2 8 1 6 5 6

### (2) 研究分担者

笠井 慎也 (KASAI, Shinya)

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・主席研究員

研究者番号: 2 0 3 9 9 4 7 1

藤田 雅代 (FUJITA, Masayo)

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・主席研究員

研究者番号: 9 0 4 1 5 5 3 9