

令和元年6月5日現在

機関番号：82609

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K15565

研究課題名(和文) アルコール依存併発の難治性うつ病モデルマウス作成とケタミンの有用性の検討

研究課題名(英文) Construction of treatment-resistant depression model mice concurrent with alcohol dependence

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・分野長

研究者番号：60281656

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：アルコール依存併発の難治性うつ病モデルマウス作成を試み、スクロース嗜好性試験および新奇環境摂食抑制試験において、フルオキセチン連続処置では寛解しないが、ケタミン単回投与で寛解するうつ病モデルマウスを見出した。さらに、GluN2Dの遺伝子欠損マウスを用いた研究において、光学異性体のR-ケタミン単回投与後に見られる持続的な抗うつ作用発現と認知機能阻害においては、GluN2Dが重要な役割を担っていることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルコール依存症とうつ病は合併頻度が高く、既存の抗うつ薬では治療効果が低いことから、合併患者における発症メカニズム解明と治療法の開発が求められているものの、動物モデルを用いたアルコール依存併発の難治性うつ病研究は殆ど行われていなかった。本研究成果は、難治性うつ病治療に有用であるとされるケタミンの作用機序解明に繋がる知見を提唱するとともに、アルコール依存併発の難治性うつ病モデルマウスを新たに構築することで新規創薬・治療法開発に有用なツールを提供する。

研究成果の概要(英文)：We constructed the treatment-resistant depression model mice concurrent with alcohol dependence which does not ameliorate with fluoxetine continuous treatment but ameliorates with ketamine single dose in both the sucrose preference test and the novelty suppressed feeding test. Furthermore, in studies using GluN2D-knockout mice, we revealed that GluN2D could play an important role in the sustained antidepressant effect and cognitive impairment observed after single administration of R-ketamine.

研究分野：精神神経科学

キーワード：難治性うつ病 アルコール依存 難治性気分障害 ケタミン 抗うつ薬 モデル動物 GluN2D NMDA受容体

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アルコール依存症とうつ病の合併は頻度が高いことが知られており、また自殺率も高いことから大きな社会問題となっている。特に、「モノアミン仮説」に基づく既存の抗うつ薬では、アルコール依存症とうつ病の合併患者への治療効果が低いことから、合併患者におけるうつ病メカニズムの解明と治療法の開発は喫緊の課題である。これまでに、アルコール禁断時期に生じるマウスの抑うつ様行動を指標とした研究はなされているものの、当該モデルでは既存の抗うつ薬が奏功しており、動物モデルを用いたアルコール依存併発の難治性うつ病研究は殆ど行われていない。また、2000年頃から麻酔薬ケタミンに強力な抗うつ作用があるという報告がなされ、近年大きく注目されている。ケタミンがアルコール依存症とうつ病の合併患者への治療に奏功するという臨床所見もあるが、本邦においては抗うつ薬としての適用は現在までに認められていない。NMDA 受容体拮抗薬であるケタミンの作用機序に関しては、NMDA 受容体 GluN2B サブユニットやセロトニン受容体 5-HT1B の関与が報告されているものの、その詳細な作用機序に関しては未だ明らかにされていない。

2. 研究の目的

アルコール長期暴露とストレス負荷を組み合わせることにより、アルコール依存併発の難治性うつ病モデルマウスを作成し、モデルマウスを用いた行動薬理的解析によりケタミンの難治性うつ病治療における有効性を検証するとともに、遺伝子欠損マウスを用いてケタミンの抗うつ効果発現における NMDA 受容体 GluN2D サブユニットの役割を明らかにすることを目的として研究を行った。

3. 研究の方法

(1) アルコール依存併発の難治性うつ病モデルマウス作成

実験には雌雄の C57BL/6J マウスを用いた。アルコール依存マウスの作成は、5 - 8 週齢の時点から種々の濃度のエタノール含有水を単独あるいは 2 ボトル自由選択式で種々の期間処置し、アルコール嗜好性 (2 ボトル自由選択式でのアルコールボトル選択率) が高値を示した個体をアルコール依存マウスとして扱った。難治性うつ病モデル候補の作成には、アルコール依存形成期間後に拘束ストレス (マウスを 50 ml のプラスチックチューブ内に入れることで 4 時間拘束) を 1 日 1 回連続 5 日間負荷した。作成したモデルマウス候補に関しては、スクロース嗜好性試験ならびに新奇環境摂食抑制試験により、対照群 (無処置マウス) アルコール依存群、ストレス負荷群の 3 群と比較しつつ、抑うつレベルの検討を順次行い、抑うつレベルが高い条件を見出した。さらに、既存の抗うつ薬であるフルオキセチン (選択的セロトニン再取り込み阻害薬: SSRI) 20 mg/kg を連続投与して、抑うつ様症状が改善しないことを確認し、モデルマウスとして確立した。

(2) GluN2D-KO マウスにおけるケタミンおよびその光学異性体の薬理作用の解析

遺伝背景を C57BL/6J とする NMDA 受容体サブユニット GluN2D のノックアウト (KO) マウスを用いて、ケタミンおよびその光学異性体の薬理作用を検討した。抗うつ作用の変化は、尾懸垂試験を用いて解析し、認知機能阻害効果の変化は、新奇物体認識試験を用いて解析した。

4. 研究成果

(1) アルコール依存併発の難治性うつ病モデルマウス作成

アルコール処置の開始週齢、処置アルコールの含有量、スクロース添加の有無、アルコール曝露期間など様々な条件を変化させ検討した結果、6 週齢の時点からエタノール (処置 9 日目までに 1% から 5% エタノールに漸増) を飲料水として与え、続いて 3 週間 5% エタノールと水を 2 ボトル自由選択式で処置することでアルコール依存マウスを作成し、マウスのアルコール嗜好性 (2 ボトル自由選択式におけるアルコールボトル選択率) を確認後、アルコール処置を中止し、4 時間の拘束ストレスを 1 日 1 回連続 5 日間負荷することで、アルコール依存併発の難治性うつ病新規モデル候補マウスを作成した。本モデルマウスは、抑うつの指標とされる、スクロース嗜好性試験におけるスクロース選択率の低下が見られ (図 1)、抗うつ薬であるフルオキセチンの 3 日間連続投与では改善が見られないが、ケタミン単回処置により、用量

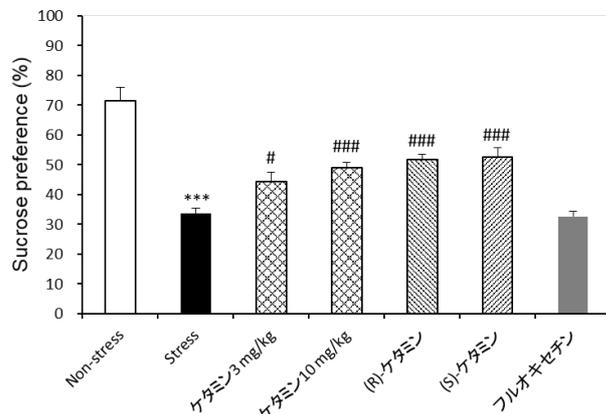


図 1 スクロース嗜好性試験による難治性うつ病モデルマウスの妥当性評価

2 ボトル選択式スクロース嗜好性試験における 1%スクロース水選択率。ケタミンおよびその光学異性体は試験 48 時間前に単回投与。フルオキセチン (20 mg/kg) は 3 日間連続投与。*** $P < 0.001$ vs Non-stress, #, ### $P < 0.05, 0.001$ vs モデルマウス

依存的に改善することを明らかにした。また、この効果はケタミンの光学異性体両者において確認された。さらに、本モデルマウスにおいては新奇環境摂食抑制試験における新奇環境下での摂食開始時間の遅延が見られ、フルオキセチン 5 日間連続投与では改善が見られないが、ケタミン単回処置により改善することを明らかにし、ヒトにおける臨床所見との相関性がある、妥当性の高いモデルマウスであると考えられた。

(2) GluN2D-KO マウスにおけるケタミンおよびその光学異性体の薬理作用の解析

ケタミンの抗うつ効果の検討は、4 時間の拘束ストレス負荷の 10 分後に薬物を投与して、さらに 10 分後に尾懸垂試験 (TST) を行うことで、急性の抗うつ効果を、また同じマウスに対して 96 時間後に再度 TST を行うことで、持続性の抗うつ効果を検討した (図 2A)。TST を用いた抗うつ効果の検討の結果、野生型マウスならびに GluN2D-KO マウスのいずれにおいても、ケタミン (10 mg/kg) 腹腔内投与により抑うつ状態の指標とされる無動時間の有意な短縮が見られた (図 2B, C)。また、光学異性体を用いた検討でも、同様に急性の抗うつ効果が確認された (図 2B, C)。一方、96 時間後に行った持続性の抗うつ効果の検討においては、ケタミンおよび (S)-ケタミンの抗うつ効果は、野生型マウスおよび GluN2D-KO マウスの両者で投与後 96 時間持続したが、(R)-ケタミンの持続的抗うつ効果は野生型マウスにおいてのみ観察され、GluN2D-KO マウスにおいてはその抗うつ効果は消失しており (図 2D, E)、(R)-ケタミンの持続性の抗うつ効果の発現に GluN2D サブユニットが重要であることが示唆された。

次に、ケタミンの副作用である認知機能障害効果を検討するために、新奇物体認識試験を行った。ケタミンおよび (S)-ケタミン処置では野生型および GluN2D-KO マウスの両方において認知機能の障害効果が見られた。一方、(R)-ケタミンは野生型マウスにおいて低用量 (10 mg/kg) では効果が見られず、高用量 (20 mg/kg) 処置でのみ認知機能障害効果が見られ、その効果は GluN2D-KO マウスにおいては消失していた。

本研究結果より、ケタミンおよびその光学異性体による急性の抗うつ効果発現には、GluN2D は関与しないこと、ラセミ体ケタミンおよび (S)-ケタミンによる持続性の抗うつ効果ならびに新奇物体認知機能障害効果の発現には、GluN2D は関与しないこと、(R)-ケタミンによる持続性の抗うつ効果ならびに新奇物体認知機能障害効果の発現には、GluN2D サブユニットを含む NMDA 受容体を介した機構が関与していることが示された。これらの結果は、ケタミンおよびその光学異性体の中枢作用発現において、GluN2D サブユニットは作用によって異なる役割を担っていることを示唆している。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 42 件)

1. Kotajima-Murakami H, Takano A, Ogai Y, Tsukamoto S, Murakami M, Funada D, Tanibuchi Y, Tachimori H, Maruo K, Sasaki T, Matsumoto T, Ikeda K. Study of effects of ifenprodil in patients with methamphetamine dependence: Protocol for an exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacol Rep* in press. 査読有 doi: 10.1002/npr2.12050.
2. Fujita M, Ide S, *Ikeda K. Opioid and non-dopamine reward circuitry and state-dependent mechanisms. *Ann NY Acad Sci* in press. 査読有 doi: 10.1111/nyas.13605.
3. Hozumi J, *Sumitani M, Nishizawa D, Nagashima M, Ikeda K, Abe H, Kato R, Kusakabe Y, Yamada Y, Japanese TR-Cancer Pain research Group (2019) Resistin is a novel marker for postoperative pain intensity. *Anesth Analg* 128(3):563-568. 査読有 doi: 10.1213/ANE.0000000000003363.
4. Mizutani R, Saiga R, Takeuchi A, Uesugi K, Terada Y, Suzuki Y, De Andrade V, De Carlo F,

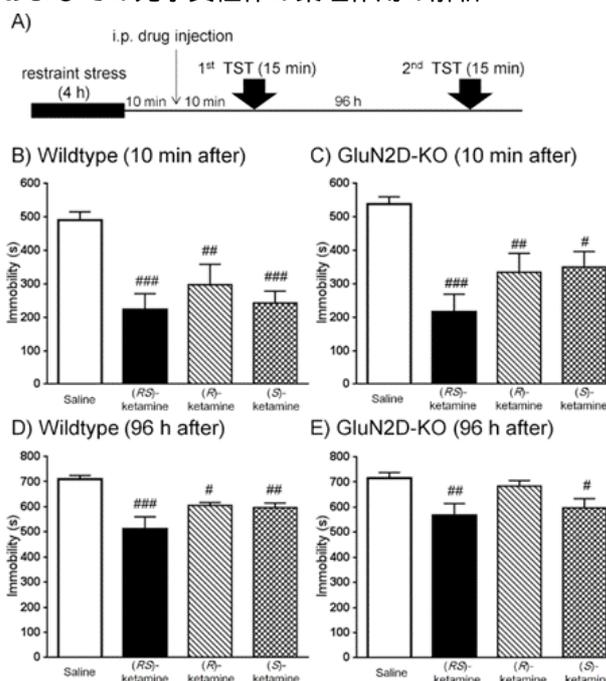


図 2 TST を用いたケタミンと光学異性体の抗うつ効果の検討

A: 実験のタイムコース

B, C: 野生型マウス(B)ならびに GluN2D-KO マウス(C)における薬物投与 10 分後での TST 無動時間

D, E: 野生型マウス(D)ならびに GluN2D-KO マウス(E)における薬物投与 96 時間後での TST 無動時間

#, ## P < 0.05, 0.01 vs 対照群

- Takekoshi S, Inomoto C, Nakamura N, Kushima I, Iritani S, Ozaki N, Ide S, Ikeda K, Oshima K, Itokawa M, Arai M (2019) Three-dimensional alteration of neurites in schizophrenia. *Transl Psychiatry* 9(1):85. 査読有 doi: 10.1038/s41398-019-0427-4.
5. Kotajima-Murakami H, Kobayashi T, Kashii H, Sato A, Hagino Y, Tanaka M, Nishito Y, Takamatsu Y, Uchino S, *Ikeda K (2019) Effects of rapamycin on social interaction deficits and gene expression in mice exposed to valproic acid *in utero*. *Mol Brain* 12:3. 査読有 doi: 10.1186/s13041-018-0423-2.
 6. Tanaka M, Sato A, Kasai S, Hagino Y, Kotajima-Murakami H, Kashii H, Takamatsu Y, Nishito Y, Inagaki M, Mizuguchi M, Hall FS, Uhl GR, Murphy D, Sora I, *Ikeda K (2018) Brain hyperserotonemia causes autism-relevant social deficits in mice. *Mol Autism* 9:60. 査読有 doi: 10.1186/s13229-018-0243-3.
 7. Yokoshima Y, *Sumitani M, Nishizawa D, Nagashima M, Ikeda K, Kato R, Hozumi J, Abe H, Azuma K, Tsuchida R, Yamada Y, Japanese TR - Cancer Pain Research Group (2018) Gamma-aminobutyric acid transaminase genetic polymorphism is a candidate locus for responsiveness to opioid analgesics in patients with cancer pain: An exploratory study. *Neuropsychopharmacol Rep* 38(4):175-181. 査読有 doi: 10.1002/npr.2.12030.
 8. Ide S, Ikekubo Y, Hua J, Takamatsu Y, Uhl GR, Sora I, *Ikeda K (2018) Reward-enhancing effect of methylphenidate is abolished in dopamine transporter knockout mice: a model of attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacol Rep* 38:149-153. 査読有 doi: 10.1002/npr.2.12020.
 9. *Furukawa TA, Maruo K, Noma H, Tanaka S, Imai H, Shinohara K, Ikeda K, Yamawaki S, Levine SZ, Goldberg Y, Leucht S, Cipriani A (2018) Initial severity of major depression and efficacy of new generation antidepressants: individual-participant data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 137:450-458. 査読有 doi: 10.1111/acps.12886.
 10. *Fujita M, Hagino Y, Takamatsu Y, Shimizu Y, Takamatsu Y, Ikeda K, Hashimoto M (2018) Early manifestation of depressive-like behavior in transgenic mice that express dementia with Lewy bodies-linked mutant beta-synuclein. *Neuropsychopharmacol Rep* 38:95-97. 査読有 doi: 10.1002/npr.2.12009.
 11. Aoki Y, Nishizawa D, Yoshida K, Hasegawa J, Kasai S, Takahashi K, Koukita Y, Ichinohe T, Hayashida M, Fukuda K, *Ikeda K (2018) Association between the rs7583431 single nucleotide polymorphism close to the activating transcription factor 2 gene and the analgesic effect of fentanyl in the cold pain test. *Neuropsychopharmacol Rep* 38:86-91. 査読有 doi: 10.1002/npr.2.12012.
 12. Ohka S, Nishizawa D, Hasegawa J, Takahashi K, Nakayama K, Ebata Y, Fukuda K, *Ikeda K (2018) Association between rs2275913 single-nucleotide polymorphism of the interleukin-17A gene and perioperative analgesic use in cosmetic orthognathic surgery. *Neuropsychopharmacol Rep* 38:67-74. 査読有 doi: 10.1002/npr.2.12010.
 13. Narita S, Onozawa Y, Yoshihara E, Nishizawa D, Numajiri M, Ikeda K, *Iwahashi K (2018) Association between *N*-methyl-D-aspartate receptor subunit 2B gene polymorphisms and personality traits in a young Japanese population. *East Asian Arch Psychiatry* 28:45-52. 査読有 doi: 10.12809/eaap181712.
 14. Mizutani R, Saiga R, Takeuchi A, Uesugi K, Terada Y, Suzuki Y, Andrade VD, Carlo FD, Takekoshi S, Inomoto C, Nakamura N, Kushima I, Iritani S, Ozaki N, Ide S, Ikeda K, Oshima K, Itokawa M, Arai M (2018) Brain tissue fingerprints of schizophrenia and control individuals. *Neurons and Cognition (q-bio.NC); Biological Physics (physics.bio-ph)* arXiv:1804.00404 [q-bio.NC]. 査読有
 15. Sugaya N, Ogai Y, Aikawa Y, Yumoto Y, Takahama M, Tanaka M, Haraguchi A, Umeno M, *Ikeda K (2018) A randomized controlled study of the effect of ifenprodil on alcohol use in patients with alcohol dependence. *Neuropsychopharmacol Rep* 38:9-17. 査読有 doi: 10.1002/npr.2.12001.
 16. Takahashi K, Nishizawa D, Kasai S, Koukita Y, Fukuda K, Ichinohe T, *Ikeda K (2018) Genome-wide association study identifies polymorphisms associated with the analgesic effect of fentanyl in the preoperative cold pressor-induced pain test. *J Pharmacol Sci* 136(3):107-113. 査読有 doi: 10.1016/j.jphs.2018.02.002.
 17. Nishizawa D, Mieda T, Tsujita M, Nakagawa H, Yamaguchi S, Kasai S, Hasegawa J, Fukuda K, Kitamura A, Hayashida M, *Ikeda K (2018) Genome-wide scan identifies candidate loci related to remifentanyl requirements during laparoscopic-assisted colectomy. *Pharmacogenomics* 19(2):113-127. 査読有 doi: 10.2217/pgs-2017-0109.
 18. *Sumitani M, Nishizawa D, Nagashima M, Ikeda K, Abe H, Kato R, Ueda H, Yamada Y, Japanese TR-Cancer Pain research group (2018) Association between polymorphisms in the purinergic P2Y12 receptor gene and severity of both cancer pain and postoperative pain. *Pain Med* 19(2):348-354. 査読有 doi: 10.1093/pm/pnx102.
 19. Ide S, Ikeda K (2018) Mechanisms of the antidepressant effects of ketamine enantiomers and their metabolites. *Biol Psychiatry* 84:551-552. 査読有 doi: 10.1016/j.biopsych.2018.07.018.
 20. 井手聡一郎, 池田和隆 (2018) 薬物依存. *Clinical Neuroscience* 36:732-735. 査読無

21. Yoshida K, Nishizawa D, Ide S, Ichinohe T, Fukuda K, *Ikeda K (2018) A pharmacogenetics approach to pain management. *Neuropsychopharmacol Rep* 38(1):2-8. 査読有 doi: 10.1002/npr.2.12003.
22. *池田和隆, 小居秀紀, 菊地哲朗, 森尾保徳, 川上善之, 須原哲也, 中込和幸, 山脇成人 (2018) 創薬開発に向けた産官学連携—Public Private Partnerships, PPPs—. *臨床精神医学* 47: 315-319. 査読無
23. *中込和幸, 森尾保徳, 小居秀紀, 池田和隆, 山脇成人 (2018) 薬剤選択に寄与する研究環境の整備. *臨床精神薬理* 21:155-161. 査読無
24. 井手聡一郎, 池田和隆 (2018) 依存の神経・分子メカニズム解析のための動物モデル. *分子精神医学* 18(1):15-21. 査読無
25. Narita S, Yoshihara E, Nishizawa D, Kawai A, Ikeda K, *Iwahashi K (2017) Association between N-methyl-D-aspartate receptor subunit 2B gene polymorphisms and alcohol dependence in a Japanese population. *日本アルコール薬物医学会雑誌* 52(5): 156-167. 査読有
26. Ide S, Ikekubo Y, Mishina M, Hashimoto K, *Ikeda K (2017) Role of NMDA receptor GluN2D subunit in the antidepressant effects of enantiomers of ketamine. *J Pharmacol Sci* 135(3):138-140. 査読有 doi: 10.1016/j.jphs.2017.11.001.
27. Tanabe Y, *Shimizu C, Hamada A, Hashimoto K, Ikeda K, Nishizawa D, Hasegawa J, Shimomura A, Ozaki Y, Tamura N, Yamamoto H, Yunokawa M, Yonemori K, Takano T, Kawabata H, Tamura K, Fujiwara Y (2017) Paclitaxel-induced sensory peripheral neuropathy is associated with an *ABCB1* single nucleotide polymorphism and older age in Japanese. *Cancer Chemother Pharmacol* 79(6):1179-1186. 査読有 doi: 10.1007/s00280-017-3314-9.
28. Fujita M, Hagino Y, Takeda T, Kasai S, Tanaka M, Takamatsu Y, Kobayashi K, *Ikeda K (2017) Light/dark phase-dependent spontaneous activity is maintained in dopamine-deficient mice. *Mol Brain* 10(1):49. 査読有 doi: 10.1186/s13041-017-0329-4.
29. Narita S, Ikeda K, Nishizawa D, Yoshihara E, Numajiri M, Onozawa Y, Ohtani N, *Iwahashi K (2017) No association between the polymorphism rs6943555 in the *AUTS2* gene and personality traits in Japanese university students. *Psychiatry Investigation* 14(5):681-686. 査読有 doi.org/10.4306/pi.2017.14.5.681.
30. *Iwata K, Kobayashi Y, Mera H, Doi N, Suwa H, Ikeda K (2017) Opioid dose and neuropathic pain before-and-after electroconvulsive therapy. *日本ペインクリニック学会誌* 24(2):116-120. 査読有 doi: 10.11321/jjpsc.16-0024.
31. Ide S, Takahashi T, Takamatsu Y, Uhl GR, Niki H, Sora I, *Ikeda K (2017) Distinct roles of opioid and dopamine systems in lateral hypothalamic intracranial self-stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 20:403-409. 査読有 doi: 10.1093/ijnp/pyw113.
32. *Yamamoto H, Kamegaya E, Hagino Y, Takamatsu Y, Sawada W, Matsuzawa M, Ide S, Yamamoto T, Mishina M, Ikeda K (2017) Loss of GluN2D subunit results in social recognition deficit, social stress, 5-HT2C receptor dysfunction, and anhedonia in mice. *Neuropharmacology* 112(Pt A):188-197. 査読有 doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.07.036.
33. 三枝勉, 西澤大輔, 福田謙一, 池田和隆, 北村晶, 林田眞和 (2017) ゲノムワイド関連解析を利用したオピオイドのテーラーメイド医療への試み. *麻酔・集中治療とテクノロジー* 2017 16-21. 査読無
34. Narita S, Iwahashi K, Yoshihara E, Kawai A, Nishizawa D, *Ikeda K (2017) JSNP Excellent Presentation Award for CINP2016: Association between autism susceptibility candidate 2 haplotypes and alcohol dependence in a Japanese population. *日本神経精神薬理学雑誌* 37(3):97-98. 査読無
35. 井手聡一郎, 高松幸雄, 池窪結子, Takeda TC, Nagasawa S, Hua J, Uhl GR, 曾良一郎, *池田和隆 (2017) JSNP Excellent Presentation Award for CINP2016: 注意欠如/多動性障害モデルマウスにおけるメチルフェニデートの報酬効果の変化. *日本神経精神薬理学雑誌* 37(2):49-50. 査読無
36. 西澤大輔, 三枝勉, 辻田美紀, 天野功二郎, 田代浄, 石井利昌, 山口茂樹, 笠井慎也, 長谷川準子, *池田和隆, 北村晶, 林田眞和 (2017) JSNP Excellent Presentation Award for CINP2016: ゲノムワイド関連解析 (GWAS) による腹腔鏡補助下大腸切除術後フェンタニル必要量に影響する遺伝子多型の同定. *日本神経精神薬理学雑誌* 37(2):53-54. 査読無
37. 西澤大輔, 福田謙一, 林田眞和, *池田和隆 (2017) 遺伝子多型に基づいた個別鎮痛法の開発. *ペインクリニック* 38:S203-S210. 査読無
38. *池田和隆 (2017) ペインクリニックにおける精密医療. *ペインクリニック* 38:557-558. 査読有
39. Muraoka W, Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, Hasegawa J, Wajima K, Nakagawa T, *Ikeda K (2016) Association between *UGT2B7* gene polymorphisms and fentanyl sensitivity in patients undergoing painful orthognathic surgery. *Mol Pain* 12:1-12. 査読有 doi:

10.1177/1744806916683182.

40. Amano K, Nishizawa D, Mieda T, Tsujita M, Kitamura A, Hasegawa J, Inada E, Hayashida M, *Ikeda K (2016) Opposite associations between the rs3845446 single-nucleotide polymorphism of the *CACNA1E* gene and postoperative pain-related phenotypes in gastrointestinal surgery versus previously reported orthognathic surgery. *J Pain* 17(10):1126-1134. 査読有 doi: 10.1016/j.jpain.2016.07.001.
41. Kasai S, Nishizawa D, Hasegawa J, Sato N, Tanioka F, Sugimura H, *Ikeda K (2016) Nociceptin/orphanin FQ receptor gene variation is associated with smoking status in Japanese. *Pharmacogenomics* 17(13):1441-1451. 査読有 doi: 10.2217/pgs.15.184.
42. 西澤大輔, 福田謙一, 林田真和, *池田和隆 (2016) オピオイド感受性遺伝子の個体差について. *Locomotive Pain Frontier* 5(2):14-18. 査読無

〔学会発表〕(計 142 件より抜粋)

1. *Ikeda K (2019) GIRK channels and NMDA receptor GluN2D subunit in signal pathways from addictive substances. [招待講演] FAOPS2019.
2. *Ikeda K (2019) Clinical study of GIRK channel inhibitors as candidate medicines for drug dependence. 第 92 回日本薬理学会年会.
3. *Ikeda K (2019) Personalized opioid use for overcoming opioid overdose problems. [招待講演] AsCNP-ASEAN2019.

〔図書〕(計 4 件より抜粋)

1. Nishizawa D, *Ikeda K (2016) Chapter 3: Pharmacology and pathophysiology. In: Addiction Medicine (Second Edition) 【分担執筆】 pp52-53. UK: OXFORD UNIVERSITY PRESS. 査読無
2. Nishizawa D, *Ikeda K (2016) Genome-wide association studies and human opioid sensitivity. In: Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse. Volume 1(VR Preedy, Ed), pp909-921. Waltham: Academic Press. 査読無
3. *Yamamoto H, Sawada W, Kamegaya E, Hagino Y, Ikeda K, Sora I, Mishina M, Yamamoto T (2016) Phencyclidine (Angel Dust, PCP) and Fos immunoreactivity. In: Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse. Volume 2 (VR Preedy, Ed), pp604-613. Waltham: Academic Press. 査読無

〔その他〕

ホームページ等

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)研究分担者

研究分担者氏名：井手 聡一郎

ローマ字氏名：IDE, soichiro

所属研究機関名：公益財団法人東京都医学総合研究所

部局名：精神行動医学研究分野

職名：主席研究員

研究者番号(8桁)：30389118

研究分担者氏名：藤田 雅代

ローマ字氏名：FUJITA, masayo

所属研究機関名：公益財団法人東京都医学総合研究所

部局名：精神行動医学研究分野

職名：主席研究員

研究者番号(8桁)：90415539

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。