

- Song, Sora I, Nagatsu T, Yamamoto T. Overexpression of V-1 prevents NO-induced cell death: involvement of enhanced tetrahydrobiopterin (BH₄) biosynthesis. *J Neurosci Res* 72(6): 716-725 (2003)
4. Yuyama K, Yamamoto H, Nishizaki I, Kato T, Sora I, Yamamoto T. Caspase-independent cell death by low concentrations of nitric oxide (NO) in PC12 cells: involvement of the inhibition of cytochrome c oxidase and the production of reactive oxygen species (ROS) in mitochondria. *J Neurosci Res* 73(3): 351-363 (2003)
 5. Itokawa M, Arai M, Kato S, Ogata Y, Furukawa A, Haga S, Ujike H, Sora I, Ikeda K, Yoshikawa T. Association between a novel polymorphism in the promoter region of the neuropeptide Y gene and schizophrenia in humans. *Neurosci Lett* 347: 202-204 (2003)
 6. Ujike H, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Sekine Y, Sora I, Iyo M, Katsu T, Nomura A, Nakata K, Ozaki N. Nine-or fewer repeat alleles in VNTR polymorphism of the dopamine transporter gene is a strong risk factor for prolonged methamphetamine psychosis. *Pharmacogenomics J* 3(4): 242-247 (2003)
 7. Mizoguchi H, Wu HE, Narita M, Sora I, Hall FS, Uhl GR, Loh HH, Nigase H, Tseng F. Lack of the mu-opioid receptor-mediated G-protein activation in the mouse spinal cord lacking exon1 and exon 2 & 3 of MOR-1 gene. *J Pharmacol Sci* 93: 423-429 (2003)
 8. Hall FS, Goeb M, Li XF, Sora I, Uhl GR. Mu Opioid receptor knockout mice display reduced cocaine conditioned place preference but enhanced sensitization of cocaine induced locomotion. *Brain Res* 121(1-2): 123-130 (2004)
 9. Yamamoto H, Imai K, Takamatsu Y, Kamegaya E, Hara Y, Shimada K, Yamamoto T, Shen HW, Hagino Y, Kobayashi H, Ide S, Sora I, Koga H, Ikeda K. Changes in expression of the mouse homologues of KIAA genes after subchronic methamphetamine treatment. *Ann New York Acad Sci in press*
 10. Ide S, Kobayashi H, Tanaka K, Ujike H, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Ikeda K, Sora I. Gene polymorphisms of the mu opioid receptor in methamphetamine abusers. *Ann New York Acad Sci in press*
 11. Hironaka N, Ikeda K, Sora I, Uhl GR, Niki H. Food-reinforced operant behavior in dopamine transporter knockout mice: enhanced resistance to extinction. *Ann New York Acad Sci in press*
 12. Kobayashi H, Ide S, Hasegawa J, Ujike H, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Shen HW, Ikeda K, Sora I. Association study between alfa-synuclein gene polymorphism and methamphetamine dependence. *Ann New York Acad Sci in press*
 13. Harano M, Uchimura N, Abe H, Ishibashi M, Iida N, Yanagimoto K, Tanaka T, Maeda H, Sora I, Iyo M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Ujike H. TaqI A polymorphism of DRD2 gene and brain

- atrophy in methamphetamine psychosis. *Ann New York Acad Sci in press*
14. Inada T, Iijima Y, Uchida N, Maeda T, Iwashita S, Ozaki N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iyo M, Sora I, Ujike H. No association between the type 1 sigma receptor gene polymorphisms and methamphetamine abuse in the Japanese population: A collaborative study by the Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA). *Ann New York Acad Sci in press*
 15. Iwata N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iyo M, Sora I, Ujike H, Ozaki N. No association between the candidate genes of t-PA/Plasminogen system and Japanese methamphetamine related disorder: A collaborative study by the Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA). *Ann New York Acad Sci in press*
 16. Numachi Y, Yoshida S, Yamashita M, Fujiyama K, Naka M, Matsuoka H, Sato M, Sora I. Psychostimulant alters expression of DNA methyl-transferase mRNA in the rat brain. *Ann New York Acad Sci in press*
 17. Shen H, Hagino Y, Kobayashi H, Shinohara-Tanaka K, Ikeda K, Yamamoto H, Yamamoto T, Lesch KP, Murphy DL, Hall FS, Uhl GR, Sora I. Regional differences in extracellular dopamine and serotonin assessed by in vivo microdialysis in mice lacking dopamine and/or serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology in press*
 18. Yamamoto T, Nishizaki I, Nukada T, Kamegaya F, Furuya S, Hirabayashi Y, Ikeda K, Hata H, Kobayashi H, Sora I, Yamamoto H. Functional identification of ASCT1 neutral amino acid transporter as the pre-dominant system for the uptake of L-serine in rat neurons in primary culture. *Neurosci Res in press*
 19. Ide S, Minami M, Satoh M, Uhl GR, Sora I, Ikeda K. Buprenorphine antinociception is abolished, but naloxone-sensitive reward is retained, in m-opioid receptor knockout mice. *Neuropsychopharmacology in press*
 20. Mansikka H, Zhao C, Sheth RN, Sora I, Uhl GR, Raja SN. Nerve injury induces a tonic bilateral: mu-opioid receptor mediated inhibitory effect on mechanical allodynia in mice. *Anesthesiology in press*
- (2) それ以外の発表
- (2-1) 著書 2
1. ○ Sora I, Ikeda K, Mishina Y. Receptor knockout and gene targeting – Generation of knockout mice, *in Opioid Research: Methods and Protocols, edited by Zhizhong Z. Pan*, pp205-216. Totowa, NJ (USA): Humana Press (2003)
 2. Ikeda K, Yoshii M, Sora I, Kobayashi T. Opioid receptor coupling to GIRK channel: in vitro studies using a Xenopus oocyte expression system and in vivo studies on weaver mutant mice, *in Opioid Research: Methods and Protocols, edited by Zhizhong Z. Pan*, pp53-64. Totowa, NJ (USA): Humana Press. (2003)
- (2-2) 総説 3
1. ○ Murphy DL, Uhl GR, Holmes A,

- Ren-Patterson R, Hall FS, Sora I, Detera-Wadleigh S, Lesch KP. Experimental gene interaction studies with SERT mutant mice as models for human polygenic and epistatic traits and disorders. *Genes Brain Behav* 2(6): 350-364 (2003)
2. Hall FS, Sora I, Drgonova J, Li XF, Goeb M, Murphy DL, Lesch KP, Caron M, Tecott Laurence H, Hen R, Uhl GR. The molecular mechanisms underlying the rewarding effects of cocaine. *Ann New York Acad Sci in press*
 3. Han W, Ide S, Sora I, Yamamoto H, Ikeda K. A possible genetic mechanism underlying individual and interstrain differences in opioid actions: focus on the mu opioid receptor gene. *Ann New York Acad Sci in press*
2. 学会発表
- (1) 特別講演・シンポジウム 2
1. Sora I. Microdialysis studies of dopamine/serotonin interactions in transporter KO mice, Symposium: Serotonin and dopamine: Interactive contributions to psychostimulant reinforcement and aversion, NIDA Technical Review, Rockville, USA [2003/9/29]
 2. Sora I, Shen H, Kobayashi H, Hall FS, Uhl GR. Molecular genetics of monoamine transporter psychostimulant and extracellular monoamines. Symposium: the molecular basis of drug reward: Gene knockout studies, Sixth Annual Meeting of International Behavioural and Neural Genetics Society (IBANGS), New Orleans, LA, USA [2003/11/6]
- (2) 一般国際学会 24
1. Ujike H, Uchida N, Sakai A, Kobayashi H, Hasegawa J, Yamamoto M, Fujisawa Y, Kanzaki A, Kohira I, Nakashima M, Takehisa Y, Sora I, Kuroda S. Association Study Between Polymorphisms in the Promoter Region of the Alpha-synuclein Gene and Alzheimer's Disease. International Conference 2003 Alzheimer's and Parkinson's Diseases - New Perspectives. Seville, Spain [2003/5/8-12]
 2. Sora I, Ide S, Hall FS, Uhl GR, Ikeda K. Molecular Genetics Of Opioid Receptor In Substance Abuse. Satellite Meeting Of The International Society For Neurochemistry, Kyoto [2003/7/30-8/1]
 3. Inada T, Iijima Y, Kikuchi K, Maeda T, Iwashita S, Arinami T, Otsuki T, Ozaki N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iyo M, Sora I, Ujike H. Search For The Susceptibility Genes To Methamphetamine Psychoses: A Collaborative Study By The Japanese Genetics Initiative For Drug Abuse (JGIDA). Satellite Meeting Of The International Society For Neurochemistry, Kyoto [2003/7/30-8/1]
 4. Ozaki N, Iwata N, Yamanouchi Y, Suzuki T, Kitajima T, Ikeda M, Maeno N, Ujike H, Sekine Y, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Sora I. Candidate Gene Analysis Of Amphetamine-Related Disorders. Satellite Meeting Of The International Society For Neurochemistry, Kyoto [2003/7/30-8/1]
 5. Shen H, Kobayashi H, Hall FS, Uhl GR, Sora I. Molecular Genetics Of Monoamine Transporter: Psychostimulant And Extracellular Mono-

- amínés. Satellite Meeting Of The International Society For Neurochemistry, Kyoto [2003/7/30-8/1]
6. Han W, Idea S, Sora I, Yamamoto H, Ikeda K. A Possible Genetic Mechanism Underlying Individual And Interstrain Differences In Opioid Actions: Focusing On The Mu-Opioid Receptor Gene. Satellite Meeting Of The International Society For Neurochemistry, Kyoto [2003/7/30-8/1]
 7. Ide S, Tanaka YK, Kobayashi H, Ujike H, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Ikeda K, Sora I. A118G Single Nucleotide Polymorphism Of Opioid Receptor Gene In Japanese Methamphetamine Abuser. Satellite Meeting Of The International Society For Neurochemistry, Kyoto [2003/7/30-8/1]
 8. Harano M, Uchimura N, Abe H, Ishibashi M, Iida N, Tanaka T, Maeda H, Sora I, Iyo M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Ujike H. TaqI A Polymorphism Of DRD2 Gene And Brain Atrophy In Methamphetamine Psychosis. Satellite Meeting Of The International Society For Neurochemistry, Kyoto [2003/7/30-8/1]
 9. Kobayashi H, Hasegawa J, Ide S, Ujike H, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Ikeda K, Sora I. No Association For The Alpha-Synuclein Gene Polymorphism In Methamphetamine Abuser/Psychosis In Japan. Satellite Meeting Of The International Society For Neurochemistry, Kyoto [2003/7/30-8/1]
 10. Yamamoto H, Imai K, Takamatsu Y, Kamegaya E, Shen HW, Hagino Y, Kobayashi H, Yamamoto T, Sora I, Koga H, Ikeda K. Methamphetamine Modulation Of Gene Expression In The Brain: Analyses Using Customized cDNA Microarray System With The Mouse Homologues Of KIAA Genes. Satellite Meeting Of The International Society For Neurochemistry, Kyoto [2003/7/30-8/1]
 11. Numachi Y, Yoshida S, Yamashita M, Fujiyama K, Matsuoka H, Sato M, Sora I. Psychostimulant Alters Expression Of DNA Methyl-transferase mRNA In The Rat Brain. Satellite Meeting Of The International Society For Neurochemistry, Kyoto [2003/7/30-8/1]
 12. Hironaka N, Ikeda K, Sora I, Uhl GR, Niki H. Food-Reinforced Operant Behavior In Dopamine Transporter Knockout Mice: Enhanced Resistance To Extinction. Satellite Meeting Of The International Society For Neurochemistry, Kyoto [2003/7/30-8/1]
 13. Ujike H, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Sekine Y, Sora I, Iyo M, Katsu T, Nomura A, Nakata K, Ozaki N. Nine-or fewer repeat alleles in VNTR polymorphism of the dopamine transporter gene is a strong risk factor for prolonged methamphetamine psychosis. ECNP, Prague, Czech republic [2003/9/20-24]
 14. Arai M, Itokawa M, Yamada K, Toyota T, Haga S, Ujike H, Sora I, Ikeda K, Yoshikawa T. Association of neural cell adhesion molecule gene with schizophrenia and mood disorders. The

- Society for Neuroscience 33rd Annual Meeting, New Orleans, USA [2003/11/8-14]
15. Itokawa M, Arai M, Kato S, Ogata Y, Furukawa A, Haga S, Ujike H, Sora I, Ikeda K, Yoshikawa T. Association between a novel polymorphism in the promoter region of the neuropeptide Y gene and schizophrenia. The Society for Neuroscience 33rd Annual Meeting, New Orleans, USA [2003/11/8-14]
 16. Numachi Y, Ohara A, Yamashita M, Ohmi K, Fukushima S, Kobayashi H, Hall SF, Lesch KP, Murphy DL, Uhl GR, Ikeda K, Sora I. Methamphetamine-induced hyperthermia and neurotoxicity in dopamine and/or serotonin transporter knockout mice. The Society for Neuroscience 33rd Annual Meeting, New Orleans, USA [2003/11/8-14]
 17. Hall FS, Li FX, Goeb M, Sora I, Murphy DL, Lesch K, Tecott LH, Hen R, Uhl GR. Double dopamine and serotonin system gene knockouts and cocaine reward. The Society for Neuroscience 33rd Annual Meeting, New Orleans, USA [2003/11/8-14]
 18. Hall FS, Goeb M, Li FX, Sora I, Uhl GR. Mu opiate receptor knockouts reduce cocaine effects. The Society for Neuroscience 33rd Annual Meeting, New Orleans, USA [2003/11/8-14]
 19. Shen H, Hagino Y, Kobayashi H, Numachi Y, Yamamoto H, Yamamoto T, Lesch K, Murphy DL, Hall SF, Uhl GR, Ikeda K, Sora I. Methamphetamine sensitization in dopamine (DAT) and/or serotonin (SERT) transporter knockout mice. The Society for Neuroscience 33rd Annual Meeting, New Orleans, USA [2003/11/8-14]
 20. Yamamoto T, Nishizaki I, Nukada T, Furuya S, Hirabayashi Y, Ikeda K, Kobayashi H, Hata H, Sora I, Yamamoto H. Cloning, regional distribution in brain and functional characterization of the rat ASCT1 amino acid transporter. The Society for Neuroscience 33rd Annual Meeting, New Orleans, USA [2003/11/8-14]
 21. Nakamura K, Sekine Y, Osada N, Suzuki A, Minabe Y, Takei N, Suzuki K, Iwata Y, Kawai M, Takebayashi K, Iyo M, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Mori N. Methamphetamine. The Society for Neuroscience 33rd Annual Meeting, New Orleans, USA [2003/11/8-14]
 22. Kobayashi H, Numachi Y, Yamashita M, Ohmi K, Tohmi M, Shen HW, Hagino Y, Ide S, Yamamoto H, Nawa H, Lesch KP, Murphy DL, Hall FS, Uhl GR, Ikeda K, Sora I. Prepulse inhibition in monoamine transporter knockout mice. The Society for Neuroscience 33rd Annual Meeting, New Orleans, USA [2003/11/8-14]
 23. Ikeda K, Sora I, Takamatsu Y, Takahashi T, Nakahara D, Ohta M, Uhl GR, Niki H. Distinct roles of opioid and dopamine systems in lateral hypothalamic self-stimulation. The Society for Neuroscience 33rd Annual Meeting, New Orleans, USA [2003/11/8-14]
 24. Yamamoto H, Yamamoto T, Kamegaya E, Shen H, Hagino Y, Kobayashi H, Ikeda K, Sora I, Yoshii M, Nukada T.

Positive regulation of dopaminergic functions by overexpression of sigma-1 receptors: focusing on synapsin phosphorylation. The Society for Neuroscience 33rd Annual Meeting, New Orleans, USA [2003/11/8-14]

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許申請 1

「ミューオピオイド受容体遺伝子解析による情動発現の解析法」

2. 実用新案登録

3. その他

1-3とも、特になし

Figure 1: 4週齢の野生型、DAT-KO、SERT-KO、DAT/SERT-ダブル KO マウスにおける% PPI (%PPI±SEM で表示。プレパルスは 70dB ベースライン上の+3,+6,+ 9dB)
 DAT-KOs (-/-, +/+) +6dB の%PPI は有意に障害されている。SERT-KOs (+/+, -/-) と DAT/SERT-ダブル KOs (-/-, -/-) は野生型と有意な差を認めない。

*; p<0.05 Scheffe 法

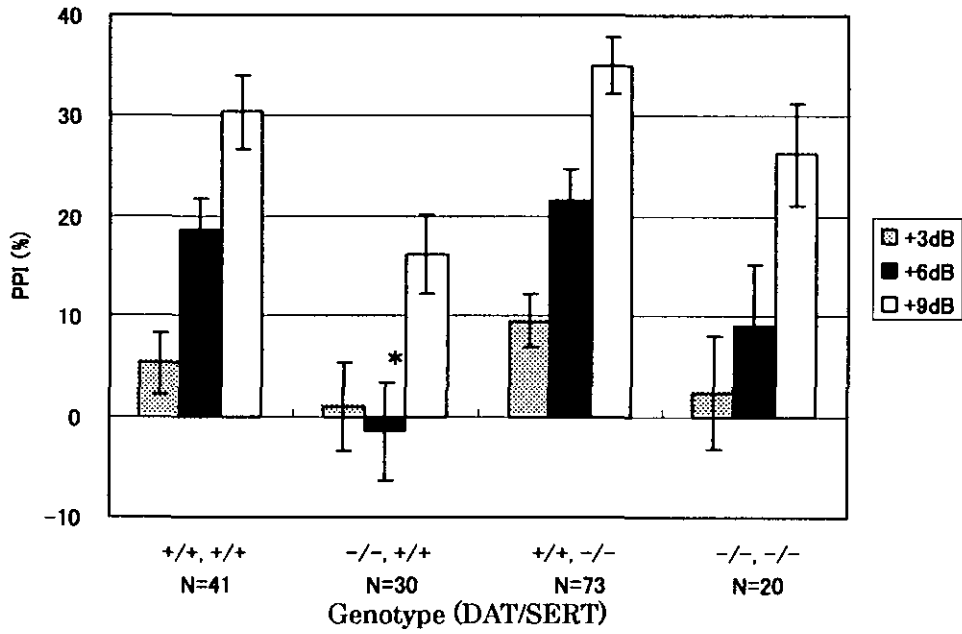


Figure 2: 4週齢の野生型、DAT-KO、SERT-KO、DAT/SERT-ダブルKOマウスにおける驚愕反応（驚愕反応強度を体重で補正。補正驚愕反応強度±SEM で表示。）
SERT-KOs と DAT/SERT-ダブル KOs の驚愕反応は野生型と比べ有意に減少。
**; $p < 0.01$ Scheffe 法

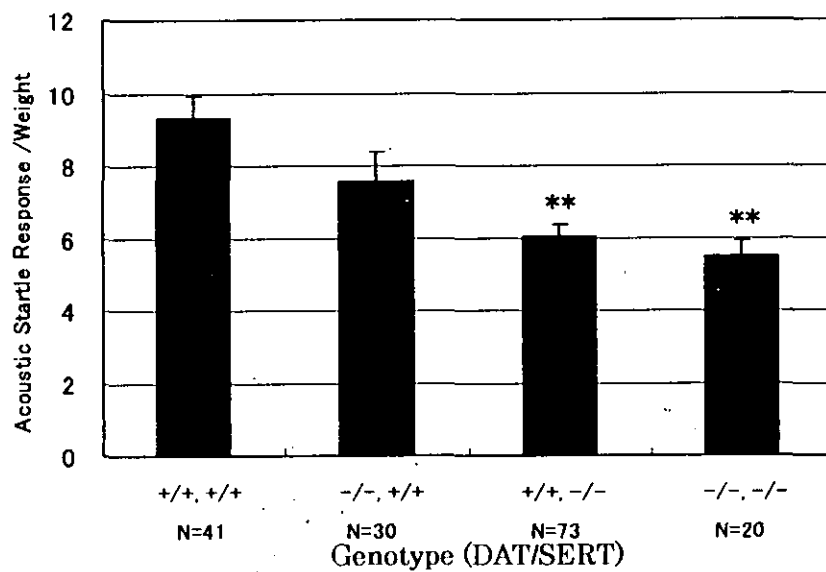
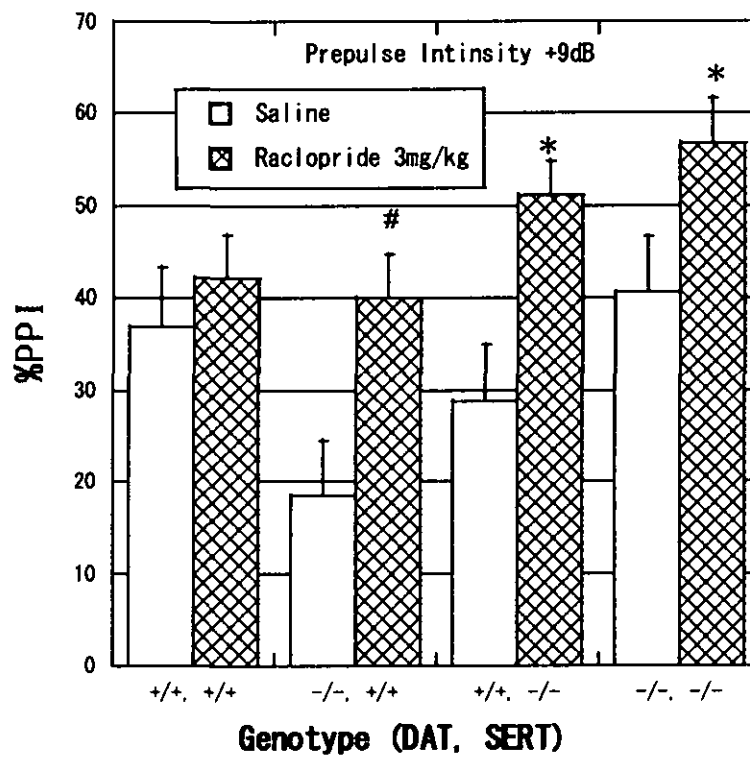


Figure 3: 5週齢の野生型、DAT-KO、SERT-KO、DAT/SERT-ダブルKOマウスの%PPIにおける raclopride (3mg/kg i.p.) の影響 (%PPI±SEM で表示。プレパルスは70dB ベースライン上の+9dB。対照群は生食投与。)

Raclopride 投与により DAT-KOs、SERT-KOs、DAT/SERT-ダブルKOの%PPIは有意に上昇又は回復傾向を示した。

*; $p < 0.05$, #; $p < 0.1$ Fisher's PLSD 法



厚生労働科学研究費補助金(こころの健康科学研究事業)
分担研究報告書

PET 受容体測定法を用いた統合失調症の神経ネットワークの解明と客観的診断法の確立

分担研究者 谷内一彦 東北大学大学院医学系研究科細胞薬理学研究分野

研究要旨

生理活性アミンのひとつであるヒスタミンは、脳内においても多様な生理機能の調節に関与しているとされる。覚醒剤であるメタンフェタミンを反復投与することによって形成される逆耐性は、統合失調症をはじめとする精神病の動物モデルとして知られているが、そこにおける中枢ヒスタミン受容体の役割を調べる為に、ヒスタミン H₁ 受容体遺伝子ノックアウトマウス、H₂ 受容体遺伝子ノックアウトマウス、H₁/H₂ 受容体遺伝子ダブルノックアウトマウス、および各々の野生型マウスを用いて、メタンフェタミン投与後の自発運動量を測定した。メタンフェタミン (1 mg/kg) を 7 日間反復投与した場合、H₁/H₂ 受容体遺伝子ダブルノックアウトマウスにおいては、野生型に比して明瞭に逆耐性が形成されたが、H₁ 受容体および H₂ 受容体ノックアウトマウスにおいては、逆耐性の形成について、各々の野生型動物との差は認められなかった。これらの結果から、ヒスタミン神経系は、メタンフェタミンによる逆耐性の形成過程において、H₁ および H₂ 受容体の双方を介して、抑制的な作用の神経伝達を行なっていると考えられた。H₁、H₂ 受容体を介する GABA 遊離促進作用の遮断がそのメカニズムとして考えられた。

ノックアウトマウスを用いた実験において、精神病の動物モデルであるメタンフェタミン逆耐性の形成過程に、ヒスタミン受容体が関与していると考えられたことから、統合失調症のヒト脳内においても、ヒスタミン受容体に何らかの変化が生じている可能性が示唆された。そのことを明らかにする為に、統合失調症患者と正常者各 10 名において、ヒスタミン H₁ 受容体の放射性リガンドである [¹¹C] ドキセピンを用いて、PET (positron emission tomography) による H₁ 受容体の測定を行った。またそれに先立って、撮影に並行して行なう連続動脈採血を省略することが可能であるかどうかを検討する目的で、健常者において PET 撮影と動脈採血を行い、画像解析の際に入力関数として用いる各被験者の動脈血中 [¹¹C] ドキセピン濃度の値を、他の被験者から得られた平均値や、今回参加した被験者の平均値で代用した場合と比較することにより、その近似的方法の妥当性について検討した。その結果、実際の連続動脈採血によって得られた血漿中時間放射能曲線 (plasma time activity curve; pTAC) を入力関数に用いる代わりに、過去に測定された 6 例の正常被験者の pTAC の平均値を用いた場合でも、画像解析の結果には殆ど影響がないことが分かった。この方法は、検査の簡便性や侵襲性の点で有利であり、その後の PET 撮影は、この方法を用いて行なった。統合失調症患者の PET 検査の結果では、特に前頭葉、前頭前野、帯状回などにおいて、H₁ 受容体密度の低下を認めた。反対に、統合失調症患者において H₁ 受容体密度が上昇していた脳部位は認められなかった。これらの結果は、統合失調症の病態にもヒスタミン神経系が関与していることを生体において示したものとして有意義であると考えられる。

A. 研究目的

我々の教室では以前より、動物におけるメタンフェタミン逆耐性現象の形成過程におけるヒスタミン神経系の関与について研究している。ヒスタミンの前駆物質や合成酵素阻害剤、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬や H₂ 受容体拮抗薬などを用いた行動薬理学的な検討からは、中枢のヒスタミンがメタンフェタミン逆耐性の形成に対して抑制的に作用することを明らかにしてきた。しかし、合成/分解酵素阻害剤や受容体拮抗薬などを用いた行動薬理実験においては、薬物の投与方法をはじめ、他の神経系への影響や、複数の薬物における代謝や副作用、作用時間などの相互作用の点での解釈が難しいことがあり、これらの問題を解決する手段として、遺伝子改変動物を用いた実験も行われている。

ヒトでの研究においても、統合失調症の病態にヒスタミン神経系が関与していることを示唆する報告がいくつかある。統合失調症患者の髄液中において、ヒスタミンの代謝産物である、N^ε-メチルヒスタミンの濃度が上昇していたとする報告(Prell et al 1995)や、統合失調症患者の死後脳前頭葉皮質において、ヒスタミン H₁ 受容体密度の低下を示した報告(Nakai et al 1991)などが主要なものとして挙げられるが、統合失調症患者の生体内でのヒスタミン受容体の変化を報告したものはない。また、統合失調症の中心的な治療薬である、抗精神病薬の作用機序を解明する研究においても、この疾患の病態における、ヒスタミン神経系の関与が間接的に示されている。近年、統合失調症の薬物療法にひろく用いられるようになったクロザピンは、症状改善効果に優れ、錐体外路性副作用がなく、治療抵抗性を示す患者の相当数においても改善効果を示すことなどから、その作用機序には強い関心が寄せられている。この薬物は D₂ および 5-HT_{2A} 受容体遮断作用のほかにも、ドパミン D₁/D₄、ヒスタミン H₁、アセチルコリン

M₁、アドレナリン α₁/α₂ などに対する遮断や、5-HT_{1A} に対する刺激などの多面的な作用をもつことから、MARTA (Multi-Acting-Receptor Targeted Antipsychotic) と呼ばれ、オランザピンやクエチアピンなどもこれに相当する。ドパミンやセロトニン神経系以外にも、複数の神経系が統合失調症の病態に関与し、それらの遮断や刺激作用の組み合わせによって非定型抗精神病薬の作用特性がもたらされると考えられており、ヒスタミン神経系もその一つとして考えられている。

本研究は以上のような背景においては、ヒスタミン神経系が、薬物依存や統合失調症の動物モデルであるメタンフェタミン逆耐性の形成過程において、どのような役割をもつのかについて、遺伝子改変動物を用いて、特にヒスタミン H₁ 受容体と H₂ 受容体の機能分担の観点から検討することを目的とした。メタンフェタミン逆耐性モデルにおけるヒスタミン受容体の関与をノックアウトマウスで確認したうえで、さらに、統合失調症患者の脳内におけるヒスタミン H₁ 受容体を、PET を用いて体外計測し、その結果を正常者との比較や臨床症状との関連において検討することを今回の研究の目的とした。またそれに先行して、PET 検査に付随する動脈採血を省略することにより、侵襲性の軽減を図った解析法についてもその妥当性について検討を行なうこととした。

B. 研究方法

1. 遺伝子改変マウスを用いた研究

H₁ 受容体ノックアウトマウスおよび H₂ 受容体ノックアウトマウスは、相同組み換え法を用いる定法に従って作成された。H₁/H₂ 受容体ダブルノックアウトマウスは、両者の交配により得られた。8~12 週齢の雄性ホモ型ノックアウトマウスと、各々の野生型マウス (30~35 g) を各遺伝子型毎に一群 12 匹として、1 匹ずつ通常のポリプロピレン製ケージ

に入れ、飼料および水は自由に摂取させ、温度と湿度はそれぞれ 22 ± 2 °C および $65 \% \pm 5 \%$ に保った室内で、12 時間の明暗周期下で飼育した。本研究は、東北大学動物実験指針に従い、使用する全ての動物の取り扱いに注意して行なった。ノックアウトマウスおよび野生型マウスに、生理食塩水 (0.9 % NaCl) に溶解したメタンフェタミン (ヒロポン、大日本製薬) 1 mg/kg を 1 日 1 回、明期の午前 9 時から午前 10 時の間に、7 日間連続で腹腔内投与し、投与毎に受動型遠赤外線センサーによる運動量測定装置 SUPER-MEX (室町機械、東京) と運動量解析システム CompAct AMS (室町機械、東京) を用いて、自発運動量を測定した。

2. 正常者における PET 研究

薬物の服用や精神病の既往を認めない、5 名の男性正常ボランティア (平均 23.2 ± 2.4 歳) において、PET 撮影および経時的動脈血放射能測定を行なった。対象者全員において、脳に器質的な異常のないことの確認と、関心領域の解剖学的同定のために、薄層スライスによる脳 MRI 撮影を PET 撮影に先立って行なった。被験者には抗ヒスタミン薬を含む薬物の服用を PET 検査の 1 週間前から禁止し、予め書面と口頭による説明を行い、書面による同意を得て検査を行った。この研究は東北大学医学部倫理委員会および東北大学放射性核種を用いる臨床研究委員会、東京都老人総合研究所の倫理委員会の認許を得ており、ヘルシンキ宣言の趣旨に則って行われた。東京都老人総合研究所において、SET2400W スキャナー (島津製作所、京都) を用いて、2 次元モードで行った。各 PET 計測の前に、本スキャンのデータ補正用の $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ トランスミッションスキャンを行った。被験者には PET 検査中、PET スキャナーのガントリーに仰臥位の姿勢をとらせ、標識化合物を注入するためのカテーテルを右上腕の静脈に、ドキセピン代謝物濃度測定用の動脈採血のた

めのカテーテルを左橈骨動脈に留置した。合成した $[^{11}\text{C}]$ ドキセピン約 500MBq を静脈内に投与し、投与直後より PET スキャンを開始した。90 分間のダイナミック PET 撮影を行い、経時的に脳内の放射能を測定した。代謝物測定は高速液体クロマトグラフィー (high performance liquid chromatography; HPLC) 法を用いて行なった。

PET 撮影において得られた画像データを用いて、各被験者の脳内ヒスタミン H_1 受容体に対する $[^{11}\text{C}]$ ドキセピンの受容体結合能を、BP (binding potential; $\text{BP} = B_{\text{max}} / K_d$) として算出した。まず、Logan らによるグラフ解析法により、 $[^{11}\text{C}]$ ドキセピンの分布容積 (V_d) を画素毎に算出し、 V_d の脳画像データを作成したが、その際に入力関数として用いる血漿中時間放射能曲線 (plasma time activity curve; pTAC) として、

- 本研究の各被験者における連続動脈採血から得られた pTAC (個人 pTAC)

- 本研究の 5 名の被験者における連続動脈採血から得られた pTAC の平均値 (平均 pTAC)

- 過去に報告された $[^{11}\text{C}]$ ドキセピン PET 研究による、別の 6 名の正常被験者 (20-25 歳) から得られた平均 pTAC の 3 種類を用いて比較を行なった。

3. 統合失調症の PET 研究

東北大学医学部附属病院において、精神科医によって DSM (diagnostic and statistical manual of mental disorders) -IV の診断基準に基づき、統合失調症と診断された男性患者 10 名 (平均 29.4 ± 6.1 歳) と、神経学的異常や精神病の既往がない男性正常ボランティア 10 名 (平均 29.9 ± 7.9 歳) を検査の対象とした。被験者全員においては、脳に器質的な異常がないことを確認するために、標準的な 5mm スライス of 脳 MRI 撮影を、PET 撮影に先立って行なった。統合失調症被験者には、統合失調症の薬物療法のために許容した薬物

(ハロペリドール、ピペリデン、ベンゾジアゼピン系薬物) 以外の薬物の服用を PET 検査の 1 週間前から禁止し、全ての薬物の服用を避けるように指示した。正常被験者には、全ての薬物の服用を PET 検査の 1 週間前から禁止し、試験当日はアルコール、カフェイン類、グレープフルーツおよびその含有飲料の摂取を避けるように指示した。全ての被験者には、予め書面と口頭による説明を行い、書面による同意を得て検査を行った。この研究は東北大学医学部倫理委員会および東北大学放射性核種を用いる臨床研究委員会の承認を受け、ヘルシンキ宣言の趣旨に則って行われた。患者群においては、簡易精神症状評価尺度 BPRS (brief psychiatric rating scale) により臨床症状の評価を行った (表 1)。統合失調症患者は全員が抗精神病薬であるハロペリドール (5.7 ± 4.3 mg / 日) による薬物療法を継続していた。9 名がピペリデン (3.3 ± 2.3 mg / 日) による錐体外路症状に対する薬物療法を、5 名がベンゾジアゼピン系薬物による不眠や不安に対する薬物療法を受けていた。

C. 研究結果

1. 遺伝子改変マウスを用いた研究

ヒスタミン H₁ 受容体遺伝子ノックアウト (H₁^{-/-}) マウス 12 匹およびその野生型 (H₁^{+/+}) マウス 12 匹の腹腔内にメタンフェタミン (1 mg/kg) を 1 日 1 回 7 日間反復投与すると、投与後 1 時間のセンサーカウント数の積算値は、両群において有意に変化した。また、各群における薬物投与後 1 時間のカウント数の変化について、Dunnett の方法による多重比較を行なったところ、両群において反復投与による反応の増強が認められ、メタンフェタミンによる逆耐性が形成された (図 1)。しかし、メタンフェタミン反復投与によるカウント数の変化を、H₁^{-/-} と H₁^{+/+} の 2 群間において、二元配置の分散分析により比較したところ、有意差はなく ($p=0.855$

および $F=0.034$)、メタンフェタミン逆耐性の形成されやすさについては両群間に差はなかった。同様にヒスタミン H₂ 受容体遺伝子ノックアウト (H₂^{-/-}) マウス 12 匹およびその野生型 (H₂^{+/+}) マウス 12 匹の腹腔内にメタンフェタミン (1 mg/kg) を 1 日 1 回 7 日間反復投与すると、投与後 1 時間のセンサーカウント数の積算値は、両群において有意に変化した。また、各群における薬物投与後 1 時間のカウント数の変化について、Dunnett の方法による多重比較を行なったところ、両群において反復投与による反応の増強が認められ、メタンフェタミンによる逆耐性が形成された (図 1)。しかし、メタンフェタミン反復投与によるカウント数の変化を、H₂^{-/-} と H₂^{+/+} の 2 群間において、二元配置の分散分析により比較したところ、有意差はなく ($p=0.820$ および $F=0.053$)、メタンフェタミン逆耐性の形成されやすさについては両群間に差はなかった。

ヒスタミン H₁/H₂ 受容体ダブルノックアウト (H₁^{-/-}H₂^{-/-}) マウス 12 匹およびその野生型 (H₁^{+/+}H₂^{+/+}) マウス 12 匹の腹腔内にメタンフェタミン (1 mg/kg) を 1 日 1 回 7 日間反復投与すると、投与後 1 時間のセンサーカウント数の積算値は、両群において有意に変化した (反復測定による一元配置の分散分析における、投与回数のカウント数に対する効果の検定では、H₁^{-/-}H₂^{-/-} 群の $p < 0.001$ および $F=37.705$ 、H₁^{+/+}H₂^{+/+} 群の $p < 0.001$ および $F=7.922$)。また、各群における薬物投与後 1 時間のカウント数の変化について、Dunnett の方法による多重比較を行なったところ、両群において反復投与による反応の増強が認められ、メタンフェタミンによる逆耐性が形成された (図 1)。さらに、メタンフェタミン反復投与によるカウント数の変化を、H₁^{-/-}H₂^{-/-} と H₁^{+/+}H₂^{+/+} の 2 群間において、二元配置の分散分析により比較したところ、有意な差が認められ、

($p < 0.001$ および $F = 17.523$) $H_1(-/-)H_2(-/-)$ マウスは、 $H_1(+/+)$ $H_2(+/+)$ マウスに比べてメタンフェタミン逆耐性が形成されやすかった。

2. 正常者における PET 研究

各被験者の動脈血から得られた個人 pTAC を用いて計算した BP の値と、過去の報告による平均 pTAC を用いて計算した BP の値とは各 ROI においてよく相関しており、相関直線と相関係数はそれぞれ $y = 0.93x + 0.04$ および $r = 0.99$ であった (図 2)。また、個人 pTAC を用いて計算した BP の値と、本研究の 5 名の被験者における平均 pTAC を用いて計算した BP の値も各 ROI において非常によく相関しており、相関直線と相関係数はそれぞれ $y = 0.99x - 0.0004$ および $r = 0.99$ であった。健常者において $[^{11}C]$ ドキセピン PET 撮影を行い、動脈採血を省略した場合の解析結果を、実際に採血を行なった場合と比較したところ、結合能の解析結果には殆ど影響がないことがわかった。

3. 統合失調症の PET 研究

空間的に標準化した BP 画像を患者群と正常者群毎に平均した画像を図に示した (図 3)。正常被験者の平均画像では、前頭葉や側頭葉、帯状回、線条体、視床などにおいて、高い $[^{11}C]$ ドキセピンの結合を認めたのに対して、統合失調症患者の平均画像ではその集積が低かった。前頭前野、前部帯状回、後部帯状回、および視床に設定した関心領域毎の、 $[^{11}C]$ ドキセピン結合能の値を図に示した (図 4)。統合失調症患者の前頭前野、前部帯状、後部帯状回における $[^{11}C]$ ドキセピン結合能は、正常者のそれと比較して有意に低かった。統合失調症患者と正常者との $[^{11}C]$ ドキセピン結合能のパラメトリック・イメージの比較においては、SPM99 を用いてボクセル毎に統計学的な比較を行った場合、2 群間で有意な差が認められた。統合失調症患者群においては、特に前頭葉および前頭前野や帯状回など、一般にヒスタミン H_1 受容体密度が高いことが知

られている領域において、 $[^{11}C]$ ドキセピンの結合能は特に低下していた。対照的に、SPM99 を用いた比較において、統合失調症患者群において結合能が有意に高かった脳部位は認められなかった。また、統合失調症患者群において、統合失調症の症状評価尺度である BPRS 得点と、 $[^{11}C]$ ドキセピン結合能が相関した領域は、SPM99 による比較でも、関心領域毎の比較でも認められなかった。さらに、罹病期間、ハロペリドールの 1 日投与量と、 $[^{11}C]$ ドキセピン結合能が相関した領域は、SPM99 による比較でも、関心領域毎の比較でも認められなかった。

D. 考察

遺伝子改変動物を用いた今回の実験では、 $H_1(-/-)$ マウスおよび $H_2(-/-)$ マウスにおける、自発運動量を指標としたメタンフェタミン逆耐性の形成されやすさは、各々の野生型マウスと差がなかったのに対して、 $H_1(-/-)H_2(-/-)$ マウスにおいては $H_1(+/+)$ $H_2(+/+)$ マウスと比べメタンフェタミン逆耐性が形成されやすかった。受容体阻害薬を用いた先行研究の実験結果と、受容体ノックアウトマウスを用いた今回の実験結果の乖離については、ヒスタミン受容体拮抗剤を用いた実験においては、 H_1 受容体および H_2 受容体のいずれか一方が速やかに遮断されることにより、メタンフェタミン逆耐性の形成を抑制する神経伝達の総量が減少し、逆耐性の形成が増強されたと考えられる。一方で、ヒスタミン受容体遺伝子ノックアウトマウスを用いた今回の研究では、 H_1 受容体および H_2 受容体のいずれか一方が欠如していても、他方の受容体が発達の過程においてその機能を代償した結果、メタンフェタミン逆耐性の形成を抑制する神経伝達は減少せず、逆耐性の形成も増強しなかったと推測される。特定の遺伝子をノックアウトした結果として生じる、それ以外の遺伝子による表現型における代償は、遺伝子改変動物を

用いた研究結果の解釈において一般的な要素であり、複雑に統合された機構の表現型を指標とする場合は、その影響が特に著しいとされる。受容体や酵素の遺伝子欠損による特定の表現型の変化が、近縁の遺伝子による代償機構がはたらくことによってマスクされる例は、いくつか報告されており、メタンフェタミン逆耐性形成におけるヒスタミン H₁ 受容体と H₂ 受容体においても、相互に代償機構が存在している可能性がある。さらに、H₁(-/-)H₂(+/+) マウスにおいては H₁(+/+)H₂(+/+)マウスと比べメタンフェタミン逆耐性が形成されやすかったことから、今回の遺伝子改変動物を用いた実験からも、H₁ 受容体および H₂ 受容体の両者がいずれもメタンフェタミン逆耐性の形成に対して抑制的な神経伝達を行なっていることが示唆される。また精神病の動物モデルであるメタンフェタミン逆耐性の形成過程に、ヒスタミン H₁ および H₂ 受容体が関与していることがあらためて示されたことから、統合失調症のヒト脳内においても、ヒスタミン受容体に何らかの変化が生じている可能性が示唆された。

[¹¹C]ドキセピン PET 測定における動脈採血の必要性に関する検討では、正常者における [¹¹C]ドキセピン血中濃度の平均から得られた経時変化を入力関数として用いた場合でも、個別の [¹¹C]ドキセピン血中濃度の経時変化を入力関数として用いた場合の結果とよく相関した。この結果から、平均 pTAC を入力関数として用いる方法の信頼性が確認された。またこの方法においては、以前から用いていた方法と比較して、動脈カテーテルを留置する必要がなく、特に検査の侵襲性や簡便性のうえから大きな利点がある。

統合失調症患者における [¹¹C]ドキセピン PET 測定では、SPM99 を用いてボクセル毎に比較した [¹¹C]ドキセピン結合能は、統合失調症患者の脳の前頭葉および前頭前野や帯状回など広範な領域において、正常者に比較し

て有意に低かった。同様に、設定された関心領域毎の結合能の比較においても、前頭前野および帯状回において、統合失調症患者の [¹¹C]ドキセピン結合能は有意に低下していた。これらの領域は、統合失調症の前頭葉や辺縁系に機能異常を想定する脳局在仮説で指摘されている部位とも重なるものであり、興味深い。これらの領域はドーパミン神経系の投射部位としても知られており、中でも前頭前野については、PET を用いた統合失調症患者の研究で、症状評価尺度の陰性症状得点と相関してドーパミン D₁ 受容体の結合能が低下していることも示されている。今回の統合失調症患者における [¹¹C]ドキセピン PET 測定では、ヒスタミン H₁ 受容体結合能と症状評価尺度の得点との間に相関は認められなかったが、統合失調症患者の前頭葉における H₁ 受容体結合能の低下は、ドーパミン仮説において想定されているようなドーパミン機能の低下と相まって、注意や実行のような前頭葉の機能低下の一因となっている可能性がある。

今回の PET 研究において認められた、統合失調症脳内のヒスタミン H₁ 受容体密度の低下に、ハロペリドールや、ベンゾジアゼピン系の薬物や、抗コリン薬のような薬物による薬物治療が影響している可能性は除外できず、研究方法上の限界を有している。

ヒスタミン神経系は、有害刺激や外部からの侵襲に対して生体を防御するような働きを担っていると考えられており、けいれんや侵害刺激、薬物による感作、虚血、ストレス反応などの生体の有害な反応を軽減することが知られている(Watanabe and Yanai 2001)。動物実験からもわかってきたように、ヒスタミン神経系はメタンフェタミンなどの神経刺激薬をはじめ、ストレスや電気刺激など、多様な刺激に対する行動感作の形成を抑制するはたらきをもっており、ヒトにおいても、統合失調症のストレスに対する脆弱性の形成に

においてヒスタミンが抑制的に作用している可能性はある。Pillot らの報告では、ヒスタミン H₃ 受容体のインバーズ・アゴニストであるシプロキシファンが、ラットにおいて、ハロペリドールの神経化学的作用や行動上の作用を増強させることが示されている。このようなことから、中枢のヒスタミン神経伝達を増強させる薬物によって、統合失調症の症状が改善する可能性もあると考えられる。

今回の研究の結果は、被験者の数が比較的小さいことに加え、動脈採血を省略したことによる近似的な方法を用いたこと、併用薬が存在することなどによる方法的限界を有しており、これらの点においてさらに検討してゆく必要があるが、PET によって統合失調症患者の脳内ヒスタミン H₁ 受容体の低下を示した最初の報告として有意義であると考えられる。

E. 結論

H₁(+/+)H₂(+/+) マウスにおいては、H₁(+/+)H₂(+/+)マウスに比して明瞭に行動感作が形成されたが、H₁(-/+)マウスと H₁(+/+)マウス、および H₂(-/+)マウスと H₂(+/+)マウスの間においては、いずれも同様の差は認められなかった。このことから、H₁ 受容体および H₂ 受容体の両者がいずれもメタンフェタミン逆耐性の形成に対して抑制的な神経伝達を行なっていると考えられた。

動脈採血を省略した場合の解析結果を、実際に採血を行なった場合と比較したところ、結合能の解析結果には殆ど影響がないことがわかった。この無採血法による [¹¹C]ドキシセピン PET 撮影で、統合失調症患者の脳内 H₁ 受容体の結合能を測定した結果、健常者と比較して、広い領域において低下が認められ、統合失調症の病態にもヒスタミン神経系が関与していることが生体においても示された。

F. 健康危険情報

特記事項はない。

G. 発表

1. 論文発表

1. Iwabuchi K, Kubota Y, Ito C, Watanabe T, Yanai K. 2004. Metamphetamine and Brain Histamine: A Study Using Histamine-Related Genes Knockout Mice. *Annals of the New York Academy of Sciences* in press.
2. Dai H, Okuda H, Iwabuchi K, Sakurai E, Chen Z, Kato M, Iinuma K and Yanai K. (2004). Social isolation stress significantly enhanced the disruption of prepulse inhibition in repeatedly methamphetamine-treated mice. *Annals of the New York Academy of Sciences* in press.
3. Iwabuchi K, Ito C, Tashiro M, Mochizuki H, Kato M, Kano M, Ishii K, Ishiwata K, Itoh M, Iwata R, Matsuoka H, Sato M, and Yanai K. A PET study of histamine H1 receptors in the schizophrenic patients assessed by [¹¹C]doxepin. submitted.
4. Okuda T, Hishinuma T, Nakagawa N, Iwabuchi K, Tsukamoto H, Dai H, Chen Z, Watanabe T, Goto J, and Yanai K. The acute and chronic effects of antihistamines on methamphetamine-induced psychomotor activation in rats: The correlation to tissue methamphetamine concentrations. submitted
5. Mochizuki H, Kimura Y, Ishii K, Oda K, Sasaki T, Tashiro M, Yanai K, Ishiwata K. Simplified PET measurement for evaluating histamine H1 receptors in human brains using [¹¹C]doxepin. Submitted
6. Kano M, Fukudo S, Tashiro A, Utsumi A, Tamaru D, Itoh M, Iwata R, Tashiro M,

- Mochizuki H, Funaki Y, Kato M, Hongo M, Yanai K. Decreased histamine H1 receptor binding in the brain of depressed patients. *Eur. J. Neurosci.* In press
7. M. Tashiro, Sakurada Y, Iwabuchi K, Mochizuki H, Kato M, Aoki M, Funaki Y, Itoh M, Iwata R, Wong DF, Yanai K. Central effects of fexofenadine and cetirizine: Measurement of psychomotor performance, subjective sleepiness and brain histamine H1-receptor occupancy using [¹¹C]doxepin PET. *J. Clin. Pharmacol.* in press
 8. K. Yanai and T. Watanabe. Histamine as a neurotransmitter in the central nervous system. In: A. Falus & N. Grossman eds. *Histamine Biology* in press
 9. N. Okamura, Suemoto T, Shiomitsu T, Suzuki M, Shimadzu H, Akatsu H, Yamamoto T, Arai H, Sasaki H, Yanai K, Staufenbiel M, Y. Kudo, T. Sawada. A novel imaging probe for in vivo detection of neuritic and diffuse amyloid plaques in the brain. *J. Mol. Neurosci.* In press
 10. N. Okamura, Suemoto T, Shimadzu H, Suzuki M, Shiomitsu T, Akatsu H, Yamamoto T, Staufenbiel M, Yanai K, Arai H, Sasaki H, Y. Kudo, T. Sawada. Styrylbenzoxazole derivatives for in vivo imaging of amyloid plaques in the brain. *J. Neurosci.* In press
 11. H. Mochizuki, Y. Kimura, K. Ishii, K. Oda, T. Sasaki, M. Tashiro, K. Yanai, and K. Ishiwata. Quantitative measurement of histamine H1 receptors in human brains by PET and [¹¹C]doxepin. *Nucl. Med. Biol.* In press 2003
 12. T. Hamaguchi, M. Kano, H. Rikimaru, M. Kanazawa, M. Itoh, K. Yanai, and S. Fukudo. Brain activity during distension of the descending colon in humans. *Neurogastroenterology and motility* in press
 13. J. I. Mobarakeh, J. W. Nalwalk, T. Watanabe, S. Sakurada, M. Hoffman, R. Leurs, H. Timmerman, I. Silos-Santiago, K. Yanai and L. B. Hough. Improgan antinociception does not require neuronal histamine or histamine receptors. *Brain Res.* 2003; 974(1-2): 146-52.
 14. L.-S. Zhang, Z. Chen, Y.-W. Huang, W.-W. Hu, E. Sakurai, E.-Q. Wei, K. Yanai. Effects of endogenous histamine on seizure development of pentylene-tetrazole-induced kindling in rats. *Pharmacology.* 2003; 69(1):27-32.
 15. N. Okamura, M. Maruyama, T. Ebihara, T. Matsui, M. Nemoto, K. Yanai, H. Arai, H. Sasaki. Aspiration pneumonia and insular hypoperfusion in patients with cerebrovascular disease. *Am. J. Geriat. Sci.* in press
 16. H. Mochizuki, M. Tashiro, M. Kano, Y. Sakurada, M. Itoh, K. Yanai. Imaging of central itch modulation in the human brain using positron emission tomography. *Pain* 105 (1-2) : 339-346 (2003)
 17. M. Kano, S. Fukudo, J. Gyoba, K. Miyuki, M. Tagawa, H. Mochizuki, M. Itoh, M. Hongo, K. Yanai. Specific brain processing of emotion by facial expressions in alexithymia: a H₂¹⁵O-PET study. *Brain* 126(6):1474-1484 (2003)
 18. Z. Chen, Z. Li, E. Sakurai, J. I. Mobarakeh, H. Ohtsu, T. Watanabe, T. Watanabe, K. Iinuma and K. Yanai. Chemical kindling induced by pentylene-tetrazol in histamine H₁ receptor gene

- knockout mice (H₁KO), histidine decarboxylase-deficient mice (HDC^{-/-}) and mast cell-deficient W/W^v mice. *Brain Res.* 968: 162-166 (2003)
19. Tashiro M, Juengling FD, Moser E, Reinhardt MJ, Kubota K, Yanai K, Sasaki H, Nitzsche EU, Kumano H, Itoh M. High social desirability and prefrontal cortical activity in cancer patients: a preliminary study. *Med Sci Monit.* 9(4):CR119-24 (2003)
 20. Y. Funaki, M. Kato, R. Iwata, E. Sakurai, E. Sakurai, M. Tashiro, T. Ido, and K. Yanai. Evaluation of the binding characteristics of [¹¹C-methoxy] donepezil in the rat brain for in vivo visualization of acetylcholinesterase. *J. Pharmacol. Sci.* 91: 105-112 (2003)
 21. M. Kano, J. Gyoba, M. Kamachi, H. Mochizuki, M. Hongo, K. Yanai. Low doses of alcohol have a selective effect on the cognition of happy facial expression. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 18(2): 131-139(2003)
 22. S. T. Holgate, Canonica GW, Simons F, Estelle R, Taghialatela M, Tharp M, Timmerman H, Yanai K. Consensus group on new generation antihistamines (conga): present status and recommendations. This Consensus Group was convened under the auspices of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. *Clin Exp Allergy.* 2003 33(9):1305-1324.
 23. 谷内一彦、田代学 臨床薬理試験における非侵襲的生体機能評価法の位置づけ: PETによる機能評価 19巻(12号): 1354-1367 (2003)
 24. 谷内一彦、Jalal Izadi Mobarakeh、倉増敦朗、櫻田忍 ノックアウトマウス研究から明らかにされる痛み受容におけるヒスタミン受容体の役割。日薬理誌 122: 391-399 (2003)
 25. 倉増敦朗、谷内一彦 神経系におけるヒスタミン受容体の役割。遺伝子医学 7巻 204-208 (2003)
 26. 田代学、谷内一彦、伊藤正敏 精神症状発現に関するニューロイメージング研究。医学のあゆみ Vol. 205(12): 926-930 (2003)
 27. 谷内一彦、田代学、岡村信行、倉増敦朗 抗ヒスタミン薬の有効性と安全性の新しいエビデンス。アレルギー科 15(6): 517-523 (2003)
 28. 谷内一彦 抗ヒスタミン薬の最新のトピックス: 有効性と安全性の新しいエビデンス。鼻アレルギーフロンティア 3 (2): 72-78 (2003)
 29. 谷内一彦、岩淵健太郎、鹿野理子 精神疾患におけるヒスタミン神経系の役割。医学のあゆみ 204: 262-264 (2003)
 30. 遠藤雅俊、櫻井映子、渡邊建彦、谷内一彦 ヒスタミンとストレス応答。Clinical Neuroscience 21(2): 180-183 (2003)
 31. 谷内一彦、田代学 眠気とインペアー・パフォーマンス 医薬ジャーナル 39: 156-162 (2003)
2. 学会発表
1. 奥田友宏、岩淵健太郎、陳忠、遠藤雅俊、櫻井映子、谷内一彦、第一世代抗ヒスタミン薬はメタンフェタミンによる行動感作を増強する、第76回日本薬理学会年会、福岡(2003.3).
 2. Iwabuuchi K, Kubota Y, Ito C, Watanabe T, Watanabe T, Yanai K.: Methamphetamine and brain histamine: a study using histamine related gene knockout mice. International Society for Neurochemistry Japanese Forum on Nicotine and Drug Dependence Studies, Kyoto, Japan

(2003. 8)

3. 奥田友宏、菱沼隆則、岩淵健太郎、中川直人、陳忠、代紅梅、後藤順一、谷内一彦、第一世代抗ヒスタミン薬がメタンフェタミンの作用に及ぼす影響、第54回日本薬理学会北部会、仙台（2003, 10）
4. 田代学、鹿野理子、福土審、谷内一彦、PET を用いたヒトの情動のメカニズム研究、第77回日本薬理学会年会、大阪（2004, 3）
5. 奥田友宏、菱沼隆則、岩淵健太郎、中川直人、陳忠、代紅梅、後藤順一、谷内一彦、第一世代抗ヒスタミン薬がメタンフェタミンの作用に及ぼす急性及び慢性の影響、第54回日本薬理学会北部会、仙台（2004, 3）

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項はない。

図1. メタアンフェタミン反復投与がヒスタミン受容体遺伝子ノックアウトマウスに自発運動量に与える影響。上図: H1受容体ノックアウトマウス (H1KO) と野生型 (H1WT)。中図: H2受容体ノックアウトマウス (H2KO) と野生型 (H2WT)。下図: H1, H2受容体ノックアウトマウス (DKO) と野生型 (DKO)。

