

- neuronal cell death in human neuroblastoma SK-N-SH cells. *Neuropharmacology*. 2002 Sep;43(3):434-43.
11. Sekine Y, Minabe Y, Kawai M, Suzuki K, Iyo M, Isoda H, Sakahara H, Ashby CR Jr, Takei N, Mori N.: Metabolite alterations in basal ganglia associated with methamphetamine-related psychiatric symptoms. A proton MRS study. *Neuropsychopharmacology*. 2002 Sep;27(3):453-61.
  12. Ando K, Takei N, Matsumoto H, Iyo M, Isoda H, Mori N.: Neural damage in the lenticular nucleus linked with tardive dyskinesia in schizophrenia: a preliminary study using proton magnetic resonance spectroscopy. *Schizophr Res*. 2002 Oct 1;57(2-3):273-9.
  13. Namba H, Fukushi K, Nagatsuka S, Iyo M, Shinotoh H, Tanada S, Irie T.: Positron emission tomography: quantitative measurement of brain acetylcholinesterase activity using radiolabeled substrates. *Methods*. 2002 Jul;27(3):242-50.
  14. Nakazato M, Iyo M, Sato M, Miyamoto S.: Two cases of diabetes mellitus type 1 accompanied by hallucinatory-delusional state. *Pediatr Int*. 2002 Apr;44(2):177-8.
  15. Okamura N, Hashimoto K, Kanahara N, Shimizu E, Kumakiri C, Komatsu N, Iyo M. Protective effect of the antipsychotic drug zotepine on dizocilpine-induced neuropathological changes in rat retrosplenial cortex. *Eur J Pharmacol*. 2003 Feb 14;461(2-3):93-8.
  16. Shimizu E, Hashimoto K, Salama RH, Watanabe H, Komatsu N, Okamura N, Koike K, Shinoda N, Nakazato M, Kumakiri C, Okada S, Muramatsu H, Muramatsu T, Iyo M. Two clusters of serum midkine levels in drug-naive patients with schizophrenia. *Neurosci Lett*. 2003 Jun 26;344(2):95-8.
  17. Hashimoto K, Fukushima T, Shimizu E, Komatsu N, Watanabe H, Shinoda N, Nakazato M, Kumakiri C, Okada S, Hasegawa H, Imai K, Iyo M. Decreased serum levels of D-serine in patients with schizophrenia: evidence in support of the N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jun;60(6):572-6.
  18. Toyooka K, Watanabe Y, Iritani S, Shimizu E, Iyo M, Nakamura R, Asama K, Makifuchi T, Kakita A, Takahashi H, Someya T, Nawa H. A decrease in interleukin-1 receptor antagonist expression in the prefrontal cortex of schizophrenic patients. *Neurosci Res*. 2003 Jul; 46(3):299-307.
  19. Okamoto H, Shino Y, Hashimoto K, Kumakiri C, Shimizu E, Shirasawa H, Iyo M. Dynamic changes in AP-1 transcription factor DNA binding activity in rat brain following administration of antidepressant amitriptyline and brain-derived neurotrophic factor. *Neuropharmacology*. 2003 Aug;45(2):251-9.
  20. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, Nakazato M, Watanabe H, Shinoda N, Okada S, Iyo M. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants.

- Biol Psychiatry. 2003 Jul 1;54(1):70-5.
21. Miyagishima H, Isono K, Fujimura Y, Iyo M, Takihara Y, Masumoto H, Vidal M, Koseki H. Dissociation of mammalian Polycomb-group proteins, Ring1B and Rae28/Ph1, from the chromatin correlates with configuration changes of the chromatin in mitotic and meiotic prophase. *Histochem Cell Biol.* 2003 Aug;120(2):111-9.
  22. Nakazato M, Hashimoto K, Shimizu E, Kumakiri C, Koizumi H, Okamura N, Mitsumori M, Komatsu N, Iyo M. Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in female patients with eating disorders. *Biol Psychiatry.* 2003 Aug 15;54(4):485-90.
  23. 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.* 2003; 3(4):242-7.
  24. Sekine Y, Minabe Y, Ouchi Y, Takei N, Iyo M, Nakamura K, Suzuki K, Tsukada H, Okada H, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Mori N. Association of dopamine transporter loss in the orbitofrontal and dorsolateral prefrontal cortices with methamphetamine-related psychiatric symptoms. *Am J Psychiatry.* 2003 Sep;160(9):1699-701.
  25. Hashimoto K, Shimizu E, Komatsu N, Nakazato M, Okamura N, Watanabe H, Kumakiri C, Shinoda N, Okada S, Takei N, Iyo M. Increased levels of serum basic fibroblast growth factor in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2003 Oct 15;120(3):211-8.
  26. Shimizu E, Hashimoto K, Watanabe H, Komatsu N, Okamura N, Koike K, Shinoda N, Nakazato M, Kumakiri C, Okada S, Iyo M. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in schizophrenia are indistinguishable from controls. *Neurosci Lett.* 2003 Nov 13;351(2):111-4.
  27. Okamura N, Hashimoto K, Shimizu E, Koike K, Ohgake S, Koizumi H, Kumakiri C, Komatsu N, Iyo M. Protective effect of LY379268, a selective group II metabotropic glutamate receptor agonist, on dizocilpine-induced neuropathological changes in rat retrosplenial cortex. *Brain Res.* 2003 Nov 28;992(1):114-9.
  28. Okamura N, Hashimoto K, Shimizu E, Kumakiri C, Komatsu N, Iyo M. Adenosine A1 Receptor Agonists Block the Neuropathological Changes in Rat Retrosplenial Cortex after Administration of the NMDA Receptor Antagonist Dizocilpine. *Neuropsychopharmacology.* 2004 Mar;29(3):544-50.
  29. Itoh K, Hashimoto K, Kumakiri C, Shimizu E, Iyo M. Association between brain-derived neurotrophic factor 196 G/A polymorphism and personality traits in healthy subjects. *Am J Med Genet.* 2004 Jan 1;124B(1):61-3.
  30. Ozawa K, Kobayashi K, Noda S, Iyo M. Zonisamide-induced depression and mania in patients with epilepsy. *J Clin Psychopharmacol.* 2004 Feb;24(1):110-1.
  31. Suzuki K, Takei N, Iwata Y, Sekine Y,

- Toyoda T, Nakamura K, Minabe Y, Kawai M, Iyo M, Mori N. Do olfactory reference syndrome and jiko-shu-kyofu (a subtype of taijin-kyofu) share a common entity? *Acta Psychiatr Scand.* 2004 Feb;109(2):150-5.
32. Hashimoto K, Fukushima T, Shimizu E, Okada S, Komatsu N, Okamura N, Koike K, Koizumi H, Kumakiri C, Imai K, Iyo M. Possible role of D-serine in the pathophysiology of Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004 Mar;28(2):385-8.
33. Fujisaki M, Hashimoto K, Iyo M, Chiba T. Role of the amygdalo-hippocampal transition area in the fear expression: evaluation by behavior and immediate early gene expression. *Neuroscience.* 2004;124(1):247-60.

# 「逆耐性モデルを用いた覚醒剤精神病における脳障害の分子病態の解明」 3年間のまとめ

分担研究者： 西川 徹<sup>1</sup>

共同研究者： 櫻井新一郎<sup>1</sup>、柏 淳<sup>1</sup>、伊藤 卓<sup>1</sup>、石井澄和<sup>1</sup>、海野麻未<sup>1</sup>、  
金子雄二郎<sup>1</sup>、山本直樹<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>東京医科歯科大学大学院精神行動医科学分野)

本研究では、覚醒剤 (amphetamine、meth-amphetamine (MAP) 等)、コカイン等の、統合失調症様異常を引き起こす規制薬物による長期持続性脳機能障害の分子機構を解明し、新しい治療法開発の標的となる神経機構や、臨床診断、経過、予後などのマーカー物質を見いだすことを目的としている。このため、1)覚醒剤の精神機能に及ぼす影響が思春期前後では異なり、小児期までは覚醒剤を連用しても依存形成や精神症状が生じ難いことが知られている、2)齧歯類では、覚醒剤精神病の発症や再燃のモデルと考えられている逆耐性現象が一定の生後発達期以降にしか成立せず、覚醒剤が引き起こす脳の活動異常のパターンも生後発達に伴って変化し、一定の時期から成熟期のパターンになる、などの点に着目して分子生物学的研究を進めた。以上の事実は、覚醒剤によって異常を来す脳内情報処理系は、特定の発達段階に成熟して薬物の影響を受けるようになることを示唆していることから、このような情報処理系を構築する分子群を明らかにするため、覚醒剤が誘発する逆耐性現象や脳の活動性の異常が成熟期型のパターンを示す時期以後に、MAP に対して応答性を獲得する遺伝子群を検索した。

MAP に対して発達依存的応答を示す遺伝子として、本研究班発足前に検出していた *mrt1* (MAP responsive transcript 1) については、既に構造やコード淡泊質、薬理学的性質等に関する解析を進めてきた。したがって、ヒト相同遺伝子 (MRT1) をクローニングするとともに、ヒト MRT1b 遺伝子の産物である Mrt1b 蛋白を含む分子カスケードの同定のため、Two Hybrid 法を用いて、Mrt1b と相互作用する蛋白のクローニングを行った。

一方、私たちは、脳の内在性物質である D-セリ

ンが、覚醒剤の異常行動発現作用を抑制することを明らかにしたことから、MAP が、大脳新皮質および線条体組織中の D-セリン濃度に及ぼす影響を調べた。同時に、MAP とは異なる統合失調症様異常を引き起こす麻薬である PCP (phencyclidine) が作用する NMDA 型興奮性アミノ酸受容体に結合するグルタミン酸、アスパラギン酸、グリシンをはじめ、生理機能が解明されていないさまざまなアミノ酸の濃度も検討した。また、PCP や抗精神病薬の影響を調べ、MAP の効果と比較した。

1. MAP による発現誘導が発達依存的に変化する遺伝子群の解析

(1) *mrt3* の検出と解析

覚醒剤精神病の発症・再発のモデルである逆耐性現象に関連する候補分子として、ラット大脳新皮質において、逆耐性が形成され始める生後発達段階以降に MAP への応答性を獲得する遺伝子群の探索を続けたところ、RNA arbitrarily primed PCR 法により *mrt3* が検出された。*mrt3* は、成熟ラットの大脳新皮質において、1)MAP と同様に逆耐性現象を引き起こすコカインやノミフェンシンの投与後にも発現誘導が生ずる、2)MAP による発現誘導は逆耐性形成を阻害する D1 ドーパミン受容体遮断薬 SCH23390 によって阻害される、3)逆耐性現象を引き起こさない pentobarbital や SCH23390 の投与では発現が変化しない等の性質をもつことから、これまで報告してきた *mrt1* とともに、逆耐性の形成の分子機構に関与することが示唆された。

(2) *prt4* の検出と解析

ラット大脳新皮質から、統合失調症様症状を引き起こす phencyclidine (PCP) 投与後の発現増加

が、臨海期以降には著明になる遺伝子が新たに検出され、prt4 ( phencyclidine-responsive transcript 4) と呼ぶこととした。成熟ラットにおいて、prt4は覚せい剤 (methamphetamine :MAP) やストレスにも応答することがわかり、逆耐性現象との関連をさらに検討中である。

### (3) Mrt1 蛋白と相互作用をもつ蛋白の検索

逆耐性現象の分子カスケードを明らかにする目的で、本現象の関連候補遺伝子 mrt1b がコードする蛋白と相互作用をもつ分子を検索した。すなわち、ラット mrt1b のヒトカウンターパートをクローニングし、そのコード蛋白と結合する蛋白を酵母 two hybrid 法を用いて検索した。免疫共沈降法による検証の結果、これまでに既知蛋白 2 つ、未知蛋白 4 つの計 6 つのクローンが得られ、mip(mrt1b interacting protein)1? 6 と命名した。

### (3) mrt1 のヒト相同遺伝子の解析

mrt1 については、ヒト相同遺伝子 *MRT1* のゲノム構造を解析し、少なくとも 12 個のエクソンで構成され、イントロンはいずれも 5' 側が GT、3' 側が AG のいわゆる GT-AG イントロンであることを明らかにした。さらに、多型と覚醒剤依存や他の精神疾患との関連を検討中である。

### 2. MAP または PCP 投与ラットの大脳新皮質および線条体におけるアミノ酸含量の変化

MAP と PCP のアミノ酸に対する影響を解析したところ、1) D-セリン濃度には有意な変化を引き起こさない、2) PCP はアスパラギン酸濃度を低下させる、3) MAP はアスパラギンおよびアルギニンの濃度を有意に増加させ、この効果は抗精神病薬で抑制される、などの点が明らかになった。MAP のアスパラギンおよびアルギニンへの影響についてはこれまでに報告がないが、アルギニンは一酸化窒素に変換されてドーパミン放出を促進することや、アスパラギンから興奮性アミノ酸であるアスパラギン酸が合成されることから、脳内のドーパミン-興奮性アミノ酸相互作用の変化を示唆する所見と考えられ、覚せい剤の精神異常誘発作用に関与することが推測される。

### 【研究業績】

### 1. 論文発表

#### (1) 原著

1. Tsuchida H, Yamamoto N, Kajii Y, Umino A and Nishikawa T: Cloning of a D-serine-regulated transcript dsr-1 from the rat cerebral cortex. *Biochem Biophysiol Res Com*, 280: 1189-1196, 2001
2. Murata M, Kashiwa A, Oshima A, Umino A, Kurachi M and Nishikawa T: Nomifensine-induced c-fos mRNA expression in the discrete brain areas of the developing rat. *Neurosci Lett*, 303: 99-102, 2001.
3. Yamamoto N, Tomita U, Umino A and Nishikawa T: Uptake of D-serine by synaptosomal P2 fraction isolated from rat brain. *Synapse*, 42: 84-86, 2001
4. Macara IG, Baldarelli R, Field CM, Glotzer M, Hayashi Y, Hsu S-H, Kennedy MB, Kinoshita M, Longtine M, Low C, Maltais LJ, McKenzie L, Mitchison T, Nishikawa T, Noda M, Petty EM, Peifer M, Pringle JR, Robinson PJ, Roth D, Russell SEH, Stuhlmann H, Tanaka M, Tanaka T, Trimble WS, Ware J, Zeleznik-Le NJ, and Zieger B: Mammalian septins nomenclature. *Mol Biol Cell* 13: 4111-4113, 2002.
5. Kakeyama M, Umino A, Nishikawa T, Yamanouchi K: Decrease of serotonin and metabolite in the forebrain and facilitation of lordosis by dorsal raphe nucleus lesions in male rats. *Endocrine Journal*, 49: 573-579, 2002.
6. Oda K, Okubo Y, Ishida R, Murata Y, Ohta K, Matsuda T, Matsushima E, Ichimiya T, Suhara T, Shibuya H, Nishikawa T: Regional cerebral blood flow in depressed patients with white matter magnetic resonance hyperintensity. *Biol Psychiatry* 53:150-156, 2003.
7. Horiguchi T, Ohta K, Nishikawa T: An MEG study of P300 activity during a color discrimination task. *Brain Dev* 25: 241-244, 2003.

8. Kuriyama K, Uchiyama M, Suzuki H, Tagaya H, Ozaki A, Aritake S, Kamei Y, Nishikawa T and Takahashi K: Circadian fluctuation of time perception in healthy human subjects. *Neurosci Res*, 46: 23-31, 2003.
  9. Nakamura M, Uchida S, Maehara T, Kawai K, Hirai N, Nakabayashi T, Arakaki H, Okubo Y, Nishikawa T and Shimizu H: Sleep spindles in human prefrontal cortex: an electrocorticographic study. *Neurosci Res*, 45: 419-427, 2003
  10. Kajii Y, Muraoka S, Hiraoka S, Fujiyama K, Umino A, Nishikawa T: A developmentally-regulated and psychostimulant-inducible novel rat gene *mrt1* encoding PDZ-PX proteins isolated in the neocortex. *Mol Psychiatry* 8: 434-444, 2003.
  11. Ogawa M, Shigeto H, Yamamoto T, Oya Y, Wada K, Nishikawa T, Kawai M: D-Cycloserine for the treatment of ataxia in spinocerebellar degeneration. *J Neurological Sci* 210: 53-56, 2003.
  12. Mikami T, Naruse N, Furuya Y, Ohkubo H, Ohkubo T, Matsuura M, Moriya H, Nishikawa T, Kojima T: Vulnerability to schizophrenia in methamphetamine psychosis-using exploratory eye movements. *Psychiatry Clinical Neurosci* 57: 433-440, 2003.
  13. Fujiyama K, Kajii Y, Hiraoka S, Nishikawa T: Differential regulation by stimulants of neocortical expression of *mrt1*, *arc*, and *homer1a* mRNA in the rats treated with repeated methamphetamine. *Synapse* 49: 143-149, 2003.
  14. Haradahira T, Okauchi T, Maeda J, Zhang M-R, Nishikawa T, Konno R, Suzuki K, Suhara T: Effects of endogenous agonists, glycine and D-serine, on in vivo specific binding of [<sup>11</sup>C]L-703,717, a PET radioligand for the glycine-binding site of NMDA receptors. *Synapse* 50: 130-133, 2003.
  15. Kurumaji A, Umino A, Tanami M, Ito A, Asakawa M, Nishikawa T: Distribution of anxiogenic-induced c-Fos in the forebrain regions of developing rats. *J Neural Transm* 110: 1161-1168, 2003.
- (2) 著書
1. Kajii Y, Toda S, Umino A and Nishikawa T: A molecular approach to identify essential factors for establishment of psychostimulant-induced behavioral sensitization. In K. Miyoshi, C.M. Shapiro, M. Gaviria, Y. Morita (Eds.) *Contemporary Neuropsychiatry (Proceedings of the 3rd International Congress of Neuropsychiatry)*, pp. 341-346, Springer-Verlag, Tokyo, 2001
  2. 西川 徹, 融 道男: 精神分裂病の生物学—最近の進歩 脳を知る・創る・守る 「脳の世紀」推進会議編 クバプロ, 東京, pp.160-183, 2002
  3. 安宅勝弘, 岩間久行, 西川 徹: 精神分裂病. 看護のための最新医学講座 第 12 巻: pp266-284, 中山書店, 東京, 2002
  4. 黒田 安計, 西川 徹: ドバミン・興奮性アミノ酸仮説, 佐藤光源編『精神分裂病の治療? 臨床と基礎』(3. 原因と病態モデル 3?3, 精神分裂病の概念), 印刷中, 朝倉書店
  5. 西川 徹. 4. 逆耐性現象: 神経回路網の分子生物学的研究. 佐藤光源, 櫻井映子編. 覚せい剤精神病と麻薬依存. 仙台: 東北大学出版会; 2003. p43-55.
  6. 山本 直樹, 西川 徹. コカイン関連精神障害. XIV. 物質関連精神障害 精神作用物質関連精神障害 精神医学症候群 III ?器質・症状性精神障害など?. 別冊日本臨床 領域別症候群シリーズ No.40. 大阪: 日本臨牀社; 2003. p501-504.
  7. 竹内 崇, 西川 徹. I. 統合失調症(精神分裂病)と周縁疾患. 抗精神病薬概論(一覽表を含む). 精神医学症候群 I ?統合失調症と周縁疾患など?. 別冊日本臨床 領域別症候群シリーズ No.38. 大阪: 日本臨牀社; 2003. p165-168.
  8. 西川 徹(訳). 18. グルタミン酸系を標的とする治療戦略. 村崎光邦 日本語版総監修.

- 統合失調症?最新精神薬理学?. 東京: オフィス エム・アイ・テイ; 2003. p367-399.
9. 伊藤 卓, 西川 徹. 3. 最初期遺伝子と核内情報伝達系. 加藤進昌・上島国利・小山司編. 新規抗精神病薬のすべて. 東京: 先端医学社; 2004. p270-275.
- (3) 総説
1. 車地暁生, 西川 徹: 精神分裂病の神経発達障害仮説から見た新薬開発の可能性. 臨床精神薬理学, 4: 189-196, 2001.
  2. 関連遺伝子と神経回路—ストレスによる c-fos と CRH の遺伝子発現の変化. 特集「ストレスの脳科学」 医学のあゆみ 197: 263-266, 2001.
  3. 山本直樹, 西川 徹: 新たな抗精神病薬開発の未来 特集「抗精神病薬 50 年のあゆみ」. Schizophrenia Frontier 2: 99-106, 2001.
  4. 西川 徹: D 体のアミノ酸が脳ではたらく. 科学 71: 984-988, 2001.
  5. 西川 徹: 覚醒剤精神病の分子生物学. Current Insights in Neurological Science 9: 2-4 2001.
  6. 柏 淳, 西川 徹: メタアンフェタミン、コカイン 特集「薬物依存の分子機構」. 脳 21 4: 30-34 2001.
  7. 黒田安計, 西川 徹: 覚せい剤による遺伝子発現. 分子精神医学 2: 31-37 2002.
  8. 西川 徹: 分裂病の分子メカニズムを探る. こころのクリニック (東京精神神経科診療所協会誌) 2 号: 76-91, 2002.
  9. 車地暁生, 西川 徹: ストレス関連遺伝子. 特集「PTSD の分子生物学」 分子精神医学 2: 205-210, 2002.
  10. 西川 徹: 薬理的モデルを用いた分裂病の発症および再燃に関する遺伝子の探索精神神経学雑誌 104: 487-492, 2002.
  11. 西川 徹: 精神分裂病 (統合失調症) の分子メカニズム. Pharma Medica 20(11): 25-33, 2002.
  12. 柏 淳, 西川 徹: グルタミン酸と精神疾患 Brain Medical 12: 181-186, 2000 西川 徹. 統合失調症—動物モデルからのアプローチ. 特集「精神疾患の分子医学」ここまで進んだ病因の解明. Molecular Medicine 40: 270-278, 2003.
  13. 櫻井新一郎, 西川 徹. Phencyclidine 精神病の症状発現メカニズムと統合失調症 特集「依存性薬物の精神薬理」. 臨床精神薬理 6: 1143-1150, 2003.
  14. 柏 淳, 西川 徹. 統合失調症の病態・治療機転と神経可塑的变化. 分子精神医学 3: 1-6, 2003.
  16. 西川 徹: 精神疾患の分子医学. ここまで進んだ病因の解明 統合失調症—動物モデルからのアプローチ. Molecular Medicine 40: 270-278, 2003.
  17. 西川 徹. グルタミン酸と精神疾患?統合失調症のグルタミン酸仮説?. CNS (中枢神経) 研究の動向 II. 老年精神医学雑誌 2003; 14: 1541-1551.
  18. 西川 徹. Schizophrenia の分子病態—内在性 D-セリンおよび発達依存的発現制御を受ける遺伝子の意義—. 第 1 回 Schizophrenia 研究会 臨床精神薬理. 2004; 7: 87-112.
- (4) その他
1. 西川 徹, 平岡秀一, 梶井 靖, 海野麻未, 村岡新一郎, 白山幸彦, 黒田安計: Phencyclidine モデルを用いた抗精神病薬に抵抗性の精神分裂病症状の分子機構に関する研究. 精神薬療基金年報 33: 43-48, 2001
  2. 村岡新一郎, 梶井 靖, 平岡 秀一, 藤山航, 海野麻未, 西川 徹. Methamphetamine に発達依存的応答を示す遺伝子の検索と逆耐性現象への関与. 精神薬療基金年報 34: 34-38, 2002.
  3. 山本直樹, 土田英人, 海野麻未, 梶井靖, 岩間久行, 村岡新一郎, 桜井新一郎, 嶋津奈, 西川 徹. 内在性 D-セリンの代謝機構の解明と難治性分裂病症状の治療への応用. 精神薬療基金年報 34: 185-191, 2002.

4. 西川 徹. 神経発達障害仮説. 精神疾患の解明?統合失調症の病因をめぐって? 21 世紀医学・医療の使命?疾病の解明とその克服?. 第 26 回日本医学総会誌 [ 1 ] p138, 2003
  5. 柏 淳, 伊藤 卓, 黒田安計, 梶井 靖, 山本直樹, 石井澄和, 海野麻未, 西川 徹: 逆耐性現象に関与する新規遺伝子 *mrt1b* と相互作用する分子の検索. 精神薬療研究年報 35: 59-61, 2003.
  6. 山本直樹, 岩間久行, 海野麻未, 嶋津 奈, 櫻井新一郎, 谷口 豪, 西川 徹: D-セリンの脳内代謝機構の解明と統合失調症新規薬物治療への応用. 精神薬療研究年報 35: 53-58, 2003
  7. 村岡新一郎, 梶井靖, 山本直樹, 海野麻未, 柏 淳, 伊藤卓, 金子雄二郎, 西川徹: 統合失調症の発症に関与する遺伝子の発達薬理学的研究. 精神薬療研究年報 36, 2004(印刷中)
2. 学会発表
- (1) 特別講演, シンポジウム
1. Kajii Y, Muraoka S, Hiraoka S, Fujiyama K, Umino A, Nishikawa T: Possible involvement of neocortical expression of a novel rat gene for a synaptic PDZ molecule, *Mrt1B*, in stimulant-induced behavioral sensitization, Session S15 Stimulant-Induced Psychosis. The 9th International Catecholamine Symposium, Kyoto, 2001 年 4 月.
  2. Nishikawa T, Kajii Y, Hiraoka S, Umino A, Hashimoto T, Muraoka S, Kuroda Y: Psychotomimetics and the molecular basis of schizophrenia, Session S23 Catecholamine and Neuropsychiatric Disorders. The 9th International Catecholamine Symposium, Kyoto, 2001 年 4 月.
  3. 西川 徹, 梶井 靖, 村岡新一郎, 藤山 航, 海野麻未, 黒田安計: 精神分裂病への分子薬理学的アプローチ—病態解明と新しい治療法開発を目指して—. ライフサイエンス技術部会メディカル分科会講演会, 東京, 2001 年 4 月.
  4. 西川 徹: 精神分裂病の分子病態 (2) . 第 97 回日本精神神経学会総会, 大阪, 2001 年 5 月
  5. 西川 徹: ゲノムサイエンスと精神医学: 分裂病で発現する遺伝子の研究. 第 97 回日本精神神経学会総会, 大阪, 2001 年 5 月.
  6. Nishikawa T: Molecular Neurobiology of Schizophrenia. RIKEN BSI Summer Program, Wako, 2001 年 7 月.
  7. 西川 徹: 覚せい剤による逆耐性現象と *mrt1* 遺伝子. 「ここまで進んだ覚醒剤精神病の発症機序—よりよき治療を目指して」ニコチン・薬物依存研究フォーラム, 東京, 2001 年 7 月.
  8. 西川 徹: 精神機能疾患の現在: 分子から画像まで 動物モデル. 新潟神経学夏期セミナー, 新潟, 2001 年 7 月.
  9. Nishikawa T: Metabolism and functions of endogenous D-serine. Sanofi-Synthelabo Seminar, Bagneux, 2001 年 8 月.
  10. 西川 徹: 「精神分裂病の分子病態を探る」—病因解明と新しい治療薬剤開発を目指して—. 和風会講演会, 大阪, 2001 年 8 月.
  11. 西川 徹: 分裂病の分子メカニズムを探る. 東京精神神経科診療所協会例会, 東京, 2001 年 9 月.
  12. 西川 徹, 梶井 靖, 村岡新一郎, 藤山 航, 海野麻未, 黒田安計: 中脳ドーパミンニューロンと精神機能「中脳ドーパミンニューロン: 21 世紀における新展開」. 第 24 回日本神経科学学会・第 44 回日本神経化学会合同大会 Neuro2001, 京都, 2001 年 9 月.
  13. 西川 徹: 精神神経薬理についての最新情報—NMDA 受容体と内在性 D-セリンからみた分裂病の病態と治療法開発—. 2001 年抗精神病薬研究会, 東京, 2001 年 9 月.
  14. 西川 徹: 精神分裂病モデルにおける遺伝子発現と治療薬の開発. 第 11 回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー, 東京, 2001 年 10 月.
  15. 西川 徹: 分裂病症状の分子機構への発達神経科学的アプローチ. 東京都神経科学総合研究所セミナー, 2001 年 11 月.
  16. Nishikawa T: Gene expression in animal



- models of schizophrenia, Annual Meeting of Korean Society of Biological Psychiatry, Seoul, 2002年3月.
17. 西川 徹: Schizophreniaの分子病態?内在性D-セリンおよび発達依存的発現制御を受ける遺伝子の意義?, 第1回Schizophrenia研究会, さいたま, 2002年4月.
  18. 西川 徹: 精神分裂病研究の最前線, 第25回日本神経科学大会, 東京, 2002年7月.
  19. 西川 徹, 梶井 靖, 村岡新一郎, 海野麻未, 黒田安計: 心と行動を分子で読む, 「精神分裂病研究の新しい芽生え」, 第45回日本神経科学学会, 札幌, 2002年7月.
  20. 西川 徹, 海野麻未, 梶井 靖, 黒田安計, 柏 淳, 伊藤 卓, 車地暁生: ストレス脆弱性モデルとしての逆耐性現象と遺伝子発現. 「ストレスの脳科学. モデル動物における遺伝子発現」 第53回千里神経懇話会, 大阪, 2002年7月.
  21. 西川 徹: 精神科における薬物療法. 第11回関東地区精神科研修医合同研修会, 東京, 2002年9月.
  22. 西川 徹: 新規抗精神病薬開発のターゲットタンパク質の探索. 第32回日本神経精神薬理学会年会, 前橋, 2002年10月.
  23. 西川 徹: 統合失調症(スキゾフレニア)の分子病理. 「統合失調症(スキゾフレニア)研究の最前線」精神医学21世紀シンポジウム in 福島, 福島, 2002年11月.
  24. 西川 徹: 精神分裂病の病因論. 第12回地域精神保健講座, 東京, 2002年11月.
  25. 西川 徹: 覚醒剤による逆耐性現象に関わる脳回路と遺伝子について. テーマ「前頭葉・その機能とネットワーク」, 第12回神経科学の基礎と臨床プログラムセミナー, 大阪, 2002年12月.
  26. 西川 徹. 神経発達障害仮説. 精神疾患の解明—統合失調症の病因をめぐって—. 21世紀医学・医療の使命—疾病解明とその克服—. 第26回日本医学会総会, 福岡, 2003年4月.
  27. 西川 徹: 統合失調症の分子薬理学. 第99回日本精神神経学総会, 東京, 2003年5月.
  28. Nishikawa T. A developmentally regulated methamphetamine-responsive gene *mrt1* and behavioral sensitization. International Society for Neurochemistry and Japanese Forum on Nicotine and Drug Dependence Studies, Kyoto, July 2003.
  29. 西川 徹: 「統合失調症治療の新展開」指定討論. 第32回精神研シンポジウム, 東京, 2003年7月.
  30. 西川 徹. グルタミン酸と精神疾患. 第14回 CNS (中枢神経系) 懇話会「グルタミン酸と神経系」, 八ヶ岳, 2003年7月.
  31. 西川 徹. 統合失調症の分子病態へのアプローチ: 現状と将来展望. 文部科学省特定領域研究「先端脳」平成15年夏のワークショップ, 越後湯沢, 2003年8月.
  32. Toru Nishikawa: Endogenous D-serine as a modulator of the NMDA receptor: Implications for neuropsychiatric disorders. 2S34 生物界の左右—生体内D-アミノ酸の存在と役割, 第76回日本生化学大会, 横浜, 2003年10月.
  33. 西川 徹: 統合失調症の病因論. 第13回地域精神保健講座, 東京, 2003年11月.
  34. Yamamoto N, Nishikawa T: Glutamate, D-serine and schizophrenias. The role of glutamate for the integration of the brain. -Pathophysiological Perspectives of the schizophrenia- 8<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry, Sydney, February 13, 2004.
  35. 西川 徹: 統合失調症の分子メカニズムについて. 統合失調症学術講演会, つくば, 2004年2月.
- (2) 国際学会
1. Iwama H, Umino A, Hashimoto A, Takahashi K, Yamamoto N, Nishikawa T: Origin and regulation of extracellular D-serine in the rat brain: an in vivo microdialysis study. 7th International Congress on

- Amino Acid and Proteins, Vienna, August 10, 2001
2. Yamamoto N, Tsuchida H, Umino A, Tomita U, Takahashi K, Hayashi F, Nishikawa T: Uptake and release of D-serine in rat brain synaptosomes. 7th International Congress on Amino Acid and Proteins, Vienna, August 10, 2001
  3. Tsuchida H, Nakamura M, Uchida S, Maehara T, Hirai N, Nakabayashi T, Nishikawa T: Sellp Spindle in Human Prefrontal Cortex: An Electrographic Study. XII WORLD CONGRESS OF PSYCHIATRY. partnership for Mental Health. Yokohama, Japan, August 28, 2002.
  4. Yamamoto N, Tomita U, Umino A, Tsuchida H, Sakurai S, Shimazu D, Taniguchi G, Nishikawa T: Uptake and release of D-serine in the rat cortical synaptosome. 32nd Society for Neuroscience Annual Meeting. Orland, FL, USA, November 4, 2002.
  5. Tsuchida H, Yamamoto N, Kajii Y, Umino A, Fukui K, Nishikawa T: Cloning of a D-serine-regulated transcript *dsr-1* from the rat cerebral cortex. 32nd Society for Neuroscience Annual Meeting. Orland, FL, USA, November 4, 2002.
  6. Yamashita M, Yoshida S, Numachi Y, Fujiyama K, Toda S, Matsuoka H, Kajii Y, Nishikawa T: Methamphetamine altered the expression of *EphA5* mRNA in memory-related brain regions. 32nd Society for Neuroscience Annual Meeting. Orland, FL, USA, November 6, 2002.
  7. Numachi Y, Yoshida S, Fujiyama K,
    7. よって発現調節される遺伝子の解析」第45回日本神経化学会, 札幌, 2002年7月.
    8. 行実知昭, 木村元紀, 新垣浩, 車地暁生, 本橋伸高, 西川 徹. paroxetine にて幻視, 幻聴を伴うせん妄状態を呈した Lewy 小体痴呆
  - Yamashita M, Toda S, Matsuoka H, Kajii Y, Nishikawa T: Methamphetamine increased spinophilin mRNA In medio-dorsal thalamus. 32nd Annual meeting of Society for Neuroscience, Orlando, USA, Nov 6, 2002
- (3) 国内学会
1. 織田健二, 大久保善朗, 石田竜二, 村田雄二, 太田克也, 松田哲也, 松島英介, 一宮哲哉, 須原哲也, 澁谷 均, 西川 徹: 血管性うつ病患者の局所脳血流所見. 第23回日本生物学的精神医学会, 長崎, 2001年4月.
  2. 中村映里奈, 太田克也, 石井賢二, 伊澤良介, 西川 徹: PET を用いた全生活史健忘例における脳糖代謝の検討. 第23回日本生物学的精神医学会, 長崎, 2001年4月.
  3. 土田英人, 山本直樹, 梶井 靖, 海野麻未, 福井顕二, 西川 徹: D-セリンによって大脳皮質において誘導される遺伝子 *dsr-1* の解析. 第23回日本生物学的精神医学会, 長崎, 2001年4月.
  4. 梶井 靖, 戸田重誠, 西川 徹: 成熟ラット海馬における *CDCrel-1* septin アイソフォーム (*CDCrel-1F/CDCrel-1A*) の発現. 第44回日本神経化学会大会, 京都, 2001年9月.
  5. 山本直樹, 土田英人, 梶井 靖, 海野麻未, 西川 徹: ラット大脳皮質において D-セリンによって誘導される遺伝子 *dsr-1* の解析. 第44回日本神経化学会大会, 京都, 2001年9月.
  6. 山本直樹, 土田英人, 海野麻未, 嶋津 奈, 櫻井新一郎, 谷口 豪, 西川 徹: 神経伝達物質「ラット大脳皮質において D-セリンに
- の1臨床例. 東京精神医学会第67回学術集会, 東京, 2003年3月.
9. 新垣浩, 本橋伸高, 大島一成, 竹内崇, 寺田倫, 西川 徹. うつ病治療におけるパルス波治療器の使用経験. 第99回日本精神神経学

- 会總會，東京，2003年5月。
10. 西川 徹．統合失調症の病態解明をめざして．東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科大学院セミナー，東京，2003年5月．
  11. 武田充弘，大島一成，本橋伸高，西川 徹．amoxapine が原因と考えられる薬剤性肺炎の一例．精神医学会第68会学術集会，東京，2003年7月．
  12. 車地暁生，海野麻未，田浪将和，伊藤篤志，浅川路子，伊藤 卓，石井澄和，西川 徹．不安惹起物質投与により生後発達依存性に発現する脳内遺伝子に関する研究．第46回日本神経化学学会大会，新潟，2003年9月．
  13. Inoue K, Aburatani H, Nishikawa T, Takumi T. Molecular identification of genes predominantly expressed in the mouse neocortex. 第76回日本生化学会大会、横浜、2003年10月
  14. 村岡新一郎，梶井 靖，山本直樹，海野麻未，柏 淳，伊藤 卓，金子雄二郎，西川 徹．統合失調症の発症に関与する遺伝子の発達薬理学的研究．第36回精神神経系薬物治療研究報告会，千里，2003年12月．

# 「メタンフェタミン、フェンシクリジン投与による前シナプス側関連蛋白 mRNA と転写因子 Nurr1 mRNA の変化」3年間のまとめ

分担研究者： 秋山一文<sup>1</sup>

共同研究者： 恵武人<sup>1</sup>、下田和孝<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>獨協医科大学精神神経医学教室)

メタンフェタミン(METH)による行動感作(逆耐性現象)の機序はシナプス統合のパターンなど持続的な構造変化を基礎にした神経可塑性と考えられている。しかしながらその分子的基礎の実態については明らかにされていない。シナプス小胞と前シナプス側の膜蛋白はいわゆる docking/fusion septa によって神経伝達物質の放出に関与することが知られている。METH による逆耐性現象がシナプス可塑性に基づくと仮定すれば、これら一連の蛋白の発現の変化を伴う可能性が考えられる。

ステロイドホルモンや甲状腺ホルモンのレセプター、ビタミン D3 やレチノイド酸のレセプターは核内レセプタースーパーファミリーと呼ばれ、共通した構造としてジンクフィンガーモチーフの存在が知られている。このグループに属する Nurr1 はリガンドが不明なオーファン核内レセプターとされ、中脳ドーパミンニューロンの終末での分化や痙攣に伴う神経可塑性に重要な役割を持っている転写因子であると考えられている。

本研究では前シナプス側の膜蛋白として synaptotagmin IV 及び SNAP25 を取り上げ、Nurr1 とともに、それらの mRNA 発現の METH の急性・慢性投与による影響を検討した。また統合失調症の陽性・陰性症状のモデルとされるフェンシクリジン(PCP)の急性投与による Nurr1 mRNA 発現について検討した。成績を4つに分けて記載する。

## 1. METH 急性・慢性投与に及ぼす SNAP25a, synaptotagminIV mRNA 発現の変化

METH 急性投与(4 mg/kg)から1?3時間後に於いて SNAP25a の mRNA は内側前頭皮質、線条体、海馬歯状回で、synaptotagminIV の mRNA は線条体で有意に増加した。METH 急性投与による線条体、海馬歯状回での SNAP25a の mRNA 発現増加、及び METH 急性投与による線条体での synaptotagminIV の mRNA

発現増加はドーパミン D1 受容体拮抗薬 SCH23390 の前処置によって阻止された。METH 慢性投与(4 mg/kg/day, 14日間)終了から3週間目に生食をチャレンジした MS 群では生食を反復投与して生食をチャレンジした SS 群に比べ SNAP25a の mRNA が線条体、側坐核で有意に増加していた。METH を慢性投与して METH をチャレンジした MM 群では生食を慢性投与して METH をチャレンジした SM 群に比べ線条体、側坐核、海馬歯状回に於ける synaptotagminIV の mRNA が有意な増加を示した。

## 2. METH 急性・慢性投与に及ぼす Nurr1 mRNA 発現の変化

METH 急性投与(4 mg/kg)により Nurr1 の mRNA 発現は大脳皮質の広汎な部位、海馬 CA1、黒質緻密層、腹側被蓋野に於いて増加し、これは SCH23390 の前処置によって阻止された。SS 群に比べ MS 群では内側前頭皮質、頭頂葉皮質、腹側被蓋野で Nurr1 mRNA が有意な増加を示した。

## 3. PCP 急性投与による Nurr1 mRNA 発現増加に及ぼす抗精神病薬前処置の影響

PCP 急性投与(10 mg/kg)によって Nurr1 の mRNA は大脳皮質の広汎な部位で有意に増加した。PCP と同様に NMDA 受容体拮抗作用を有する MK801 でも同様な増加がみられた。PCP 急性投与による大脳皮質(内側前頭皮質、体性感覚皮質、視覚皮質、後部帯状回皮質)での Nurr1 の mRNA 発現増加は olanzapine, clozapine の前処置によってほぼ完全に阻止されたが、haloperidol, risperidone の前処置では阻止されなかった。なお、これらの抗精神病薬単独投与では生食投与と比較して有意な mRNA 発現の変化は引き起こされなかった。

#### 4. METH 急性投与による Nurrl mRNA 発現増加に及ぼすリチウム慢性投与の影響

正常餌、塩化リチウム含有餌で2週間飼育されたラットに生食またはMETHを急性投与(4 mg/kg)した。両群に於いて広汎な大脳皮質でNurrlのmRNA発現が増加した。後部帯状回皮質でのmRNA発現はリチウム餌飼育群で有意に抑制されたが、それ以外の脳部位では有意な影響はなかった。

#### 【研究業績】

##### 1. 論文発表

- 1) Mori A, Nakano T, Asahi K, Akiyama K: Longitudinal changes in quantitative EEG and event-related potentials in healthy elderly volunteers: A 4-year follow-up study. Dokkyo Journal of Medical Sciences 30: 23-28, 2003.
- 2) Isao T and Akiyama K.: Effect of acute and chronic treatment with methamphetamine on mRNA expression of synaptotagmin IV and SNAP25a in the rat brain. Psychiatry and Clinical Neuroscience 58, in press, 2004.
- 3) 勝強志、秋山一文、白崎義範、堀伸一郎、永井敦、東俊宏、辻孝夫、黒田重利：妊娠後期に抑うつ状態が出現し、出産後に増悪を認めたCushing症候群の一症例。精神医学、43:277-282, 2001.
- 4) 秋山一文：精神分裂病でみられる免疫異常。医学のあゆみ、197:905-907, 2001.
- 5) 秋山一文：新しい抗精神病薬（クエチアピン、オランザピン、ペロスピロン）。精神医学 44(3):238-243, 2002.
- 6) 渡邊崇、秋山一文：抗精神病薬による遅発性ジストニア。脳の科学 24: 843-848, 2002.
- 7) 秋山一文、佐伯吉規：生化学的マーカーと精神疾患。季刊精神科診断学 13: 131-137, 2002.
- 8) 室井秀太、佐伯吉規、小杉真一、清水輝彦、秋山一文：入院中に肺血栓塞症を合併した統合失調症の一例。精神科治療学 18(7):839-842, 2003
- 9) 渡邊崇、秋山一文：神経症性障害、ストレス関連障害及び身体表現障害 手袋型脱失、視聴覚喪失。日本臨床別冊精神医学症候群 I pp.515-pp518, 2003.
- 10) 渡邊崇、秋山一文：症状精神病、ビタミン欠乏性精神障害。日本臨床別冊精神医学症候群 III pp 378-pp382, 2003.
- 11) 秋山一文、悪武人：強迫性障害の生物学的研究の進歩。精神科 3:488-490, 2003.

##### 2. 学会発表

- 1) 秋山一文：覚せい剤精神病の臨床一遷延持続症例について。覚せい剤精神病に関する国際会議、仙台、2001年、3月
- 2) Mori H, Nakaya M, Akiyama K: Lance-Adams syndrome of a patient with suicidal attempt. 12th World Congress of Psychiatry, Yokohama, 2002, August
- 3) Isao T, Nakaya M, Akiyama K: Delusions of pregnancy in a male patient. 12th World Congress of Psychiatry, Yokohama, 2002, August
- 4) 悪武人、山下新、秋山一文：メタンフェタミン急性・慢性投与による前シナプス側関連蛋白 mRNA の変化。第24回日本生物学的精神医学会、さいたま、2002年4月
- 5) 秋山一文：覚せい剤精神病の薬物治療。第15回日本アルコール精神医学会、京都、2003年9月

# 「覚醒剤精神病におけるヒスタミン神経の役割：画像医学的研究と小動物

## モデルの薬理学的研究」3年間のまとめ

分担研究者：谷内一彦

(東北大学大学院医学系研究科 細胞・病態薬理学分野)

### 1. ヒスタミン神経系と覚醒剤精神病：覚醒剤精

神病の発症には逆耐性現象の構築、及びストレスによる誘発が深く関わっている。覚醒剤使用時にはドパミンが過剰に遊離されるが、その時に賦活されるドパミン神経系からのドパミンの遊離増加は、ドパミン受容体を介してヒスタミン神経系を賦活する。ヒスタミン神経系は覚醒の維持に重要なアミン系神経系である。我々は H1、H2 受容体、HDC(histidine decarboxylase) knockout mouse を用いた研究から中枢ヒスタミン神経がメタンフェタミン(MAP)逆耐性形成などの有害な刺激に対して抑制的に作用することを示している。すなわちヒスタミン神経系の賦活は覚醒剤反復投与による逆耐性形成を遅延させることをヒスタミン受容体リガンドやヒスタミン受容体遺伝子欠損マウスおよびヒスタミン合成酵素遺伝子欠損マウスなどを使用して報告してきた。すなわちヒスタミン神経系の低下は覚醒剤による逆耐性を増強し、ヒスタミン神経系の賦活は抑制すると考えている。さらに覚醒剤精神病はまた、統合失調症と類似していることから、統合失調症の陰性症状のモデルである isolation stress モデルを作製し、MAP 逆耐性モデルの形成におけるストレスの役割を明らかにした。また併行して臨床研究を行い、<sup>11</sup>C-doxepin-PET により統合失調症患者や薬物依存症患者脳において H1 受容体が低下していることを報告している。

### 2. 抗ヒスタミン薬による覚醒剤効果増強作用：覚

醒剤は興奮を引き起こし、第一世代抗ヒスタミン薬は鎮静を引き起こす。OTC として市販されている風邪薬の中に多く含有されている抗ヒスタミン薬と MAP の併用による行動変化をしらべ、さらに

そのメカニズムを明らかにするために組織中の MAP 濃度を測定した。S-D ラットを用いて MAP 単独投与とクロルフェニラミン併用投与での逆耐性形成過程と形成後の行動を測定した。さらにピリラミン、エバスチンによる併用効果も計測した。測定した行動は自発運動量と事前音刺激による驚愕反応の減弱 (PPI) である。さらに薬剤 1 回投与 180 分後の MAP 血清中及び組織中濃度を GC-MS にて測定した。MAP の急性投与実験では、クロルフェニラミン併用群で用量依存的に MAP 自発運動量の増加が観察された。抗ヒスタミン薬による自発運動量増加効果はクロルフェニラミンで最も強く、ピリラミンでわずかに観察されたが、第 2 世代抗ヒスタミン薬のエバスチンでは認められなかった。驚愕反応の事前音刺激による抑制 (Pre-pulse inhibition) を指標に調べると、抗ヒスタミン薬の中でクロルフェニラミンが特に強く MAP による行動への効果を増大させた。また MAP 逆耐性でもクロルフェニラミンクロルフェニラミン併用投与群では MAP 単独投与群と比較して明らかに自発運動量の増加が認められた。実際に MAP 急性投与時の組織中濃度を GC/MS で測定すると、MAP 血清中濃度が約 8 倍、脳組織中濃度が約 5 倍であった。また慢性投与時において MAP 組織内濃度増加も同様にクロルフェニラミン投与時に観察された。またその逆耐性の増強効果に比例して血清中及び脳組織中 MAP 濃度の測定が数倍増大することが明らかになった。このような効果は特にクロルフェニラミンで強く、ピリラミンやエバスチンにはその効果がないか弱いことから、クロルフェニラミンに特有の現象と考えられた。今までの文献的な考察から、抗ヒスタミン薬の MAP 増強効果には 3 種類のメカニズムが考えられる。1) 中枢ヒスタミン

神経系遮断による中枢での MAP 逆耐性増強効果、2)抗ヒスタミン薬によるドバミントランスポーター遮断による中枢での MAP 増強効果、3)CYP2D6 や OCT トランスポーターを介した薬物相互作用。MAP 血清中濃度がクロルフェニラミン併用投与群で 8 倍であったことは本研究で初めて明らかになったことである。抗ヒスタミン薬のクロルフェニラミンによる MAP 増強効果は中枢及び代謝による効果が複雑に関連して増強効果を発現していると考えられた。

**3. H3 受容体遺伝子ノックアウトマウスの MAP 逆耐性:** ヒスタミン H3 受容体はヒスタミン神経系の自己受容体およびヘテロ受容体として、ヒスタミン、セロトニン、ノルアドレナリン、ドバミンの神経終末に存在して神経伝達物質の遊離を制御しているが、覚醒剤精神発症における役割は明確ではない (5)。多くの H3 リガンドが最近開発されてきており、H3 受容体の役割が明確になればその意義は大きい。H3 受容体はモノアミン遊離を抑制することから、H3 受容体が逆耐性に関与している可能性がある。実際に多くのリガンドが開発されてその臨床応用が検討されている。薬物依存についてもそのひとつの可能性であるが、今まで遺伝子改変マウスを用いて十分には研究されてこなかった。本研究では H3KO マウスを用いて MAP 逆耐性形成への影響を調べた。H3KO マウスを用いて MAP 逆耐性形成過程と形成後の自発運動量と行動スコアを測定した。MAP (2 mg/kg) を 7 日間連続投与し、1 週間休薬後、再投与を行った。逆耐性の評価は自発運動量と行動のスコア化により評価した。H3KO マウスは野生型と比較して運動量が少ない。MAP 投与初期では運動量に明確な差があり、H3KO は野生型と比較して逆耐性が形成されにくい傾向が認められた。しかし逆耐性が形成されるに従い野生型と自発運動量に差が無くなった。行動スコアでも同様な結果が認められた。以上のように H3KO では野生型と比較して MAP 投与初期では、行動への効果が有意に減弱していることが分かった。H3KO では MAP 逆耐性の形成が遅延することが明らかになった。最終的には逆耐性が形成される

が、投与初期には明確な差があるので用量や用いる行動指標を変えて更なる検討が必要である。

#### 【研究業績】

1. H. Toyota, C. Dugovic, M. Koehl, A. D. Laposky, C. Weber, K. Ngo, Y. Wu, D. H. Lee, **K. Yanai**, E. Sakurai, T. Watanabe, C. Liu, J. Chen, A. J. Barbier, F. W. Turek, W.-P. Fung-Leung, and T. W. Lovenberg. Behavioral characterization of mice lacking histamine H3 receptors. *Mol. Pharmacol.* 62: 389-397 (2002)
2. Z. Chen, Z. Li, E. Sakurai, J. I. Mobarakeh, H. Ohtsu, T. Watanabe, T. Watanabe, K. Iinuma and **K. Yanai**. Chemical kindling induced by pentylenetetrazol in histamine H<sub>1</sub> receptor gene knockout mice (H<sub>1</sub>KO), histidine decarboxylase-deficient mice (HDC<sup>-/-</sup>) and mast cell-deficient W/W<sup>v</sup> mice. *Brain Res.* 968: 162-166 (2003)
3. 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 [<sup>11</sup>C]doxepin. *Nucl. Med. Biol.* In press 2003
4. 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.
5. 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.
6. 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 [<sup>11</sup>C]Doxepin-PET Study of Histamine H1 Receptors in Schizophrenic Patients. In submission.
7. 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. In submission.

# 「薬物精神病および統合失調症における神経系の役割に関する研究」

## 3年間のまとめ

分担研究者 佐藤光源  
(東北福祉大学大学院精神医学)

1. メタンフェタミン (MAP) の急性および慢性投与時における中枢ヒスタミン神経系の役割を調べる為に、H<sub>1</sub> 受容体、H<sub>2</sub> 受容体、H<sub>1</sub>/H<sub>2</sub> 両受容体遺伝子のノックアウト (KO)マウスを用いて、MAP 投与後の自発運動量を測定した。MAP (1mg/kg)を腹腔内に単回投与したところ、急性期の自発運動量増加作用は、H<sub>1</sub>/H<sub>2</sub> 受容体遺伝子ダブル KO マウスにおいては、各々の野生型に比して増強していたが、H<sub>1</sub> 受容体および H<sub>2</sub> 受容体 KO マウスにおいては、同様の変化は認められなかった。また、MAP (1mg/kg)を7日間連続投与したところ、H<sub>1</sub>/H<sub>2</sub> 受容体遺伝子ダブル KO マウスにおいては、野生型に比して迅速かつ明瞭に行動感作が形成されたが、H<sub>1</sub> 受容体および H<sub>2</sub> 受容体 KO マウスにおいては、同様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、H<sub>1</sub> および H<sub>2</sub> 受容体の両者を介して、MAP による急性期の自発運動量増加および慢性期の行動感作形成に対して、抑制的に作用していることが示唆された。

MAP はドバミントランスポーターを阻害することにより、シナプス間隙におけるドバミン濃度を上昇させ、過活動や常同運動を引き起こすことが知られているが、中枢におけるヒスタミン含有量を増加させる L-ヒスチジンは、ラットにおける、MAP による常同行動の誘発や逆耐性の形成を減弱させ、また反対に、HDC の阻害薬である  $\alpha$ -フルオロメチルヒスチジン ( $\alpha$ -FMH) は、それらを増強させることが報告されている。これらの事から、ヒスタミン神経系が、MAP による急性および慢性の効果に対して抑制的に作用することが示唆され、われわれが前回に行った、HDC 遺伝子 KO マウスにおいて、MAP による急性期の自発運動量増加作用と慢性期の逆耐性形成作用がいずれも増強していたことから、ヒスタミンのもつ同様の作用が示された。

MAP の急性および慢性薬理効果に対する、ヒスタミン神経系の抑制的な効果が、後シナプスに存在する、H<sub>1</sub> および H<sub>2</sub> 受容体をどのように介

して伝達されるのかを KO マウスを用いて調べるのが今回の目的であったが、H<sub>1</sub> 受容体阻害薬の pyrilamine および H<sub>2</sub> 受容体阻害薬の zolantidine で前処置したラットを用いた以前の研究においては、MAP の効果はいずれも増強しており、MAP の薬理作用に対するヒスタミン神経系の抑制的作用に関しては、H<sub>1</sub> および H<sub>2</sub> 受容体の両者が類似の機能を有していると考えられた。今回の実験で、H<sub>1</sub> 受容体および H<sub>2</sub> 受容体単独の KO マウスにおいては WT マウスと差がなかったのに対して、H<sub>1</sub>/H<sub>2</sub> ダブル KO マウスにおいてのみ MAP の作用が増強していたことは、H<sub>1</sub> および H<sub>2</sub> 受容体いずれか一方の欠損マウスにおいては、残存する他方の受容体が MAP の作用に対する抑制機能を代償した為と考えられる。

次にドバミントランスポーター (DAT) とセロトニントランスポーター (SERT) のノックアウト (KO) マウスにおける MAP の神経毒性と体温上昇効果を調べた。野生型、DAT-KO、SERT-KO マウスでは MAP で有意に体温が上昇、DAT/SERT-ダブル KO マウスでは、MAP により逆に体温が有意に下降した。MAP の体温上昇作用には、DAT だけではなく SERT も重要な役割を果たすことが示唆された。MAP 45mg/kg による致死率は、野生型マウスの 19% に対して、DAT-KO マウスでは 9%、SERT-KO マウスと SERT-ヘテロ KO マウスで 6%、DAT/SERT-ダブル KO マウスでは 0% だった (n=8-16)。急性毒性に対して DAT 欠損、SERT 欠損がほぼ同様の保護作用があることが示された。今回の結果は、MAP の急性毒性に関しても、DA とセロトニンの相互作用を示唆するものと考えられた。

2. 薬物精神病および統合失調症患者と健常人におけるヒスタミン神経系の動態の相違を明らかにする為に、H<sub>1</sub> 受容体の放射性リガンドである [<sup>11</sup>C]doxepin を用いて、PET による脳内 H<sub>1</sub> 受容体の測定を行った。また、解析モデルおよび連続動脈採血の有無による受容体測定の定量性を検討する必要性があり、健常者において



[<sup>11</sup>C]doxepin PET 撮影を行い、解析モデルと動脈採血の有無による解析結果の比較を行い、その妥当性について検討した。その結果、3compartment model において Logan 法を用いて、実際の連続動脈血採血によって得られた血漿中時間放射能曲線 (pTAC) を入力に用いる代わりに、東北大学において過去に測定した 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、検査の侵襲性の点でも利点があり、その後の PET 撮影は、この方法を用いて行なった。統合失調症患者群においては、正常群に比較して、前頭葉や帯状回周辺を含めた大脳皮質の広い範囲において、H<sub>1</sub> 受容体の減少が認められた。大麻使用による薬物精神病の 1 例においても、同様の傾向を認めた。統合失調症および薬物精神病におけるヒスタミン神経系の関与が PET によって示され、これらの病態においては、ヒスタミン神経系の伝達は減弱していることが示唆された。

過去の研究では、統合失調症死後脳における H<sub>1</sub> 受容体の低下が報告されているが、今回の PET 研究の結果も、それと同じ傾向を示していた。また、患者の髄液中におけるヒスタミン代謝産物の増加も報告されており、これらの報告からは、統合失調症の慢性期におけるヒスタミン神経伝達の亢進や、それに伴う後シナプスの H<sub>1</sub> 受容体のダウンレギュレーションが想定される。

薬物精神病の 1 例は、大麻を中心とした、多剤併用による遅発性精神病性障害であったが、妄想型の統合失調症に酷似した精神病症状を有し、実際には鑑別困難な症例である。薬物使用歴や病歴によって、より明瞭に統合失調症から区別された薬物精神病群における検討が今後期待される。

また、患者群においては、休薬が困難であったために、複数の併用薬物を容認しているが、この影響も否定できず、結果においては慎重な検討を要する。H<sub>1</sub> 受容体に対する親和性に加えて、他の受容体を經由したヒスタミン神経系への影響を慎重に検討する必要がある。今後は、薬物未使用もしくは休薬期間中の被検者における検査と、薬物歴や診断の明瞭な、とくに覚せい剤精神薬の被検者における PET 検査を行っていききたい。

## 〔研究業績〕

1. 論文発表
1. 佐藤光源：21 世紀の日本の精神医療には何が必要か、座談会)動き出した精神科医療(1) JAMA (日本語版) 2001(6):78-81, 2001
2. 佐藤光源：新理事長からのあいさつ, 日本生物学的精神医学会会員通信, 30:2-3, 2001
3. 佐藤光源：精神疾患治療ガイドラインをガイドする, 座談会)動き出した精神科医療(2) JAMA (日本語版) 2001( ): 2001
4. 佐藤光源：書評)脳疾患ケアの精神生物学的基礎 精神医学 2001
5. 佐藤光源：巻頭言)わかりやすい精神医療への動き 毎日ライフ 2001
6. 佐藤光源：精神分裂病：誤解による差別と偏見をなくすために 2001
7. Numachi Y, Yoshida S, Toyota S, Matsuoka H, Sato M: Alterations in corticosterone receptor mRNA induced by methamphetamine in two inbred strains of rats. Contemp Neuropsychiatry (ed. Miyoshi K, Shapiro CM, Morita Y), pp.347-352, 2001
8. 佐藤光源：精神分裂病 概念と診断、急性期治療, 「専門医をめざす人のための精神医学」(山内俊雄、倉知正佳、小島卓也編) 医学書院
9. 佐藤光源：精神分裂病、分裂病性障害および妄想性障害 精神分裂病の治療ガイドライン 医学書院
10. 佐藤光源：新世代の精神科治療薬と患者の QOL, 精神神経・血液医薬研究振興財団活動報告、2001
11. 鈴木一正、栗田主一、加藤直樹、佐藤敏光、佐藤光源：緊張病候群を呈する遅発性精神病の 1 例 精神医学、43:745-751, 2001
12. 佐藤光源：精神分裂病の薬物治療アルゴリズム, 日本精神病院協会誌 2001
- 13: 佐藤光源：書評)世界の名医に聞く「てんかん診療 Q & A」, 精神医学、43:805, 2001
14. 佐藤光源：精神医学の現状と将来. 良陵新聞 2001
15. 佐藤光源：逆耐性現象形成に伴う脳 DNA メチラーゼの発現変化, 覚醒剤・麻薬依存の分子機構の解明と治療法開発に関する研究、総括研究報告書(平成 12 年度、研究代表者：西川

- 徹) pp.22-26, 2001
16. 伊藤千裕、佐藤光源:急性期精神医学分裂病の合理的薬物選択アルゴリズム, 脳の科学、23:685-689, 2001
  17. 佐藤光源:潮流:新世代の精神科治療薬と患者のQOL.,精神神経・血液医薬研究振興財団活動報告、pp.6-7, 2001
  18. 佐藤光源:日本精神神経学会、精神科卒後研修病院一覧 2001. 序文. 新興医学出版, 東京、2001
  19. 佐藤光源:精神分裂病の薬物治療アルゴリズムーリスク・ベネフィットの立場から. 日本精神病院協会雑誌 20: 49-54, 2001
  20. 佐藤光源:精神医学の現状と将来(退官記念講演). 東北医学雑誌、113: 19-22, 2001
  21. 佐藤光源:副作用の軽減とQOLの向上が期待される新薬の登場. 毎日ライフ、11: 12-15, 2001
  22. 佐藤光源:精神障害の治療ガイドラインと薬物療法アルゴリズム:概要. 精神科治療学、16:215-220, 2001
  23. 佐藤光源:書評:(八木和一、山内俊雄編)てんかん診療Q&A. 精神医学、43:805, 2001
  24. Saito H, Yamazaki H, Matsuoka H, Matsumoto K, Numachi Y, Yoshida S, Ueno T, Sato M: Visual event-related potential in mild dementia of the Alzheimer type., *Psychiatry Clin Neurosciences*, 55:365-371, 2001
  25. Sato M: Preface., *Proceedings of the 33rd Congress of the Japan Epilepsy Society, Epilepsia*, 43:1, 2001
  26. 佐藤光源、Shen K, 藤山航、戸田重誠、吉田寿美子、沼知陽太郎:逆耐性現象形成に伴う脳DNAメチラーゼの発現変化. 厚生科学研究(脳科学事業):覚醒剤・麻薬依存の分子機構の解明と治療法開発に関する研究. 平成12年度総括研究報告書、pp.22-27, 2001.
  27. 佐藤光源:ここまで進んだ覚せい剤精神病の発現機序. 第4回ニコチン・薬物依存研究フォーラム学術年会記録、日本神経精神薬理学雑誌、21:175, 2001
  28. 鈴木一正、栗田圭一、加藤直樹、佐藤敏光、佐藤光源:緊張病症候群を呈する遅発性、精神病の1例. 精神医学、43: 745-751. 2001
  29. Yoshida S, Iwabuchi Y, Numachi Y, Kimura M, Matsuoka H, Sato M: Clinical features and alterations in the inferior horn sizes innlateral ventricle in Alzheimer's patients with different ApoE genotype in Japanese population. *Prog. Neuro-psychopharmacol & Biol Psychiat*, 25: 1377-1384, 2001
  30. Sartorius N, 新福尚隆、樋口輝彦、佐藤光源: 21世紀の日本の精神医療には何が必要か. *JAMA*、シリーズ「動き出した精神科医療」1、6:78-81, 2001
  31. Tasman A, 神庭重信、大野 裕、佐藤光源: 精神科治療ガイドラインをガイドする. *JAMA*、シリーズ「動き出した精神科医療」2、8:100-103, 2001
  32. Kane JM, 武田雅俊、山脇成人、佐藤光源: 新世代の抗精神病薬と抗うつ薬への期待とその限界. *JAMA*、シリーズ「動き出した精神科医療」3、9:80-83, 2001
  33. 佐藤光源、伊藤千裕:薬物療法アルゴリズム. 臨床精神医学講座、別巻1 精神科データブック、355-370, 中山出版、東京、2001
  34. 佐藤光源、沼知陽太郎、藤山 航:ニューロサイエンスの進歩は画期的な向精神薬をもたらすか. *臨床精神薬理*、4:101-110, 2001
  35. 佐藤 光源:巻頭言「精神分裂病の呼称が変わる」. *心と社会*、108:5-7, 2002
  36. 佐藤 光源:名称変更の目的. 「統合失調症」何が変わるのか、ぜんかれん、4:12-13, 2002
  37. 佐藤 光源:統合失調症は治せる病気. 「新しい時代を迎えた精神医学・精神科医療」,毎日ライフ、12:98-99, 2002
  38. 佐藤 光源:なぜ統合失調症なのか. *SCOPE*、12:12-13, 2002
  39. 佐藤 光源ほか:動き出した日本の精神科医療. *JAMA* [日本語版] 座談会全5回、2002
  40. 佐藤 光源:この人に聞く- 病名変更を契機に大転換を目指す精神医学. *アニムス*、29:1-5, 2002
  41. 佐藤 光源:統合失調症- 精神分裂病と何が変わったのか. 協和企画、東京、2002
  42. 佐藤 光源:精神分裂病から統合失調症へ- 背景とプライマリ・ケアにおける対応. *ISSN 1343-4598, Physicians' Therapy Manual*, 9(8), 2002
  43. 佐藤 光源:巻頭言「精神分裂病への偏見と病名変更」. *新医療*、327: 31, 2002

44. 佐藤 光源：なぜ、今病名変更なのか。暮らしと健康、8:14-15, 2002
45. 佐藤 光源：統合失調症に病名を変更。ISSN 1343-3806 Renonance、19:03, 2002
46. 佐藤 光源：なせいま「統合失調症」なのか。仙台いのちの電話、62:2-3, 2002
47. 佐藤 光源：ひとりごと。らぼーる、52:16, 2002
48. 佐藤 光源：精神医学と精神医療。Clairiere、173, 1-2, 2002
49. 佐藤 光源：21世紀の外来精神医療 - 大学の立場から。外来精神医療、1:30-31, 2002
50. 佐藤 光源：精神分裂病の発症脆弱性 - two hit モデル。Psychiatry Update, 3:7, 2002
51. 佐藤 光源（監修）：第155回米国精神医学会報告集、ヘスコインターナショナル、2002
52. 佐藤 光源ほか：（座談会）メンタルクリニックにおける統合失調症外来治療。Pharma Medica, 20: 115-127, 2002
53. 佐藤 光源：書評「テムキン てんかん病医史抄」、ISSN 0025-7699, Medicina 39: 922, 2002
54. 佐藤 光源：精神科専門医育成の課題- 医育機関からの考察。病院経営新事情、250: 4-9, 2002
55. 佐藤 光源：（巻頭随筆）世界精神医学会横浜大会と横浜宣言。教育と医学、2-3, 2002
56. 佐藤 光源：治療ガイドラインと薬物療法- 統合失調症。日本社会精神医学会誌、11: 203-208, 2002
57. 佐藤 光源：覚せい剤精神病の臨床と基礎。104:179-209, 2002
58. 佐藤 光源（編）：精神医学。精神保健福祉士養成講座1、中央法規、東京、2002  
第2節：精神作用物質使用による精神および行動の障害。pp.77-81  
第3節：統合失調症（精神分裂病）、分裂病型障害および妄想性障害。pp.82-88
59. 佐藤 光源：規制薬物の依存及び神経毒性の発現にかかわる仕組みの分子生物学的解明に関する研究。平成13年度総括研究報告書。2002
60. 伊藤千裕、小島照正、佐藤 光源：薬物療法アルゴリズムにおける clozapine.、臨床精神薬理、6:39-44, 2002
61. 佐藤 光源：世界精神医学会の開催にあたって。米子同窓だより。73: 19, 2002
62. 佐藤 光源：統合失調症の脆弱性モデルと治療計画。平成14年度精神保健指定医講習会テキスト、107-122, 2002
63. 佐藤光源（監訳）、LambertT.：急性期精神病の管理。臨床精神薬理、5: 1187-1198, 2002
64. 佐藤 光源：手をつなごう、心の世紀に。With, 8: 79-85, 2003
65. 佐藤 光源：てんかん発作（ネコ）をとらえた日のこと。てんかん治療研究財団会報2003
66. 佐藤 光源：特集にあたって- 疾患概念・脆弱性仮説、処遇の変化と呼称の変更。精神医学、特集「統合失調症とは何か - Schizophrenia 概念の変遷」5(6): 572-574, 2003
67. 佐藤 光源：精神科研修の基本と指導医のありかた。精神医学、特集「求められる医師像と精神科卒後教育の役割」、45(4): 363-369, 2003
68. 佐藤 光源：統合失調症- 病名変更と新しい医療の展開。脳の科学、25:409-415, 2003
69. 佐藤 光源：日本精神神経学会百年の歩み。日本精神神経学会百年史、理事長挨拶 4-9 頁 日本精神神経学会、医学書院、東京、2003
70. 佐藤光源：新しい精神医学・医療を開くための学会の現状と将来。日本精神神経学会百年史、記念シンポジウム 59-62 頁 日本精神神経学会、医学書院、東京、2003
71. 佐藤光源：第12回世界精神医学会横浜大会を終えて。日本精神神経学会百年史、752-754 頁 日本精神神経学会、医学書院、東京、2003
72. 佐藤光源：111カ国、6,300名が参加した第12回WPA横浜大会、日本精神神経学会百年史、日本精神神経学会理事長時代の思い出（2000~現在）608-609 頁 日本精神神経学会、医学書院、東京、2003
73. 中根允文、佐藤 光源：世界精神医学会における日本精神神経学会の関わり。日本精神神経学会百年史、日本精神神経学会、医学書院、東京 2003
74. 佐藤 光源：何故いま、統合失調症なのか。設立35周年記念フォーラム、基調講演 精神薬療研究年報 35: 1-8, 2003
75. 佐藤 光源：統合失調症の新命名。日本臨床、別冊「領域別症候群シリーズ 38」:11-14 2003

76. 佐藤 光源：なぜ、いま統合失調症なのか。精神障害に対する差別をなくすための市民フォーラム。The WPA Global Programme to Reduce the Stigma and Discrimination Because of Schizophrenia. pp. 2-3, 2003
77. 佐藤 光源：統合失調症の脆弱性モデルと治療計画。平成 15 年度精神保健指定医講習会テキスト、183-197, 2003
78. 佐藤 光源：世界精神医学会横浜大会と横浜宣言。教育と医学、51: 2-3, 2003
79. 佐藤 光源：日本精神神経学会。ACCESS, 18:24-25, 2003
80. 佐藤 光源：この人に聞く。佐藤 光源氏。Animus, 29:1-5, 2003
81. 佐藤 光源：統合失調症とは。FUJI, 42(4):6, 2003
82. 佐藤 光源：機制薬物の依存及び発現にかかわる仕組みの分子生物学的解明に関する研究。平成 14 年度総括研究報告書。2003
83. 佐藤 光源：なぜ、いま統合失調症なのかもうひとつのいのち。せいしんほけん「特集：精神障害者の新しい考え方と地域ケア」、山梨県精神保健協会、38: 11-14, 2003
84. 佐藤 光源：統合失調症の診断と治療。日医雑誌、130: SC-17 2003
85. 佐藤 光源、小岩真澄美：「統合失調症」の普及状況：宮城県と仙台市について。厚生労働科学研究費補助金障害保健福祉総合研究事業、精神疾患の呼称変更と効果に関する研究。平成 14 年度総括・分担研究報告書 80-88, 2003
86. 佐藤 光源：こころの健康と福祉—精神医学の立場から。With, 誌上入門講座、12:4-12, 2003
87. Kabbaj M, Toshida S, Numachi Y, Matsuoka H, Devine DP, Sato M: Methamphetamine differentially regulates hippocampal glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNAs in Fisher and Lewis rats. *Mol Brain Res*, 117: 8-14, 2003
88. Iwabuchi K, Ito C, Tashiro M, Mochizuki H, Kato M, Kimura Y, Ishii K, Ishiwata K, Itoh M, Iwata R, Matsuoka M, Sato M, Yanai K.:PET Study of histamine receptors in the schizophrenic human brain assessed by [<sup>11</sup>C]-doxepin (投稿中)
89. Iwabuchi K, Kubota Y, Ito C, Watanabe T, Watanabe T, Yanai K.:Metamphetamine and brain histamine: study using histamine-related genes knockout mice (投稿中)
- 著書
1. 伊藤千裕、佐藤光源：薬物選択アルゴリズム。臨床精神医学講座、別巻1 精神科データブック。pp.355-370, 2001
  2. 学会発表・講演
    1. 佐藤光源：精神分裂病の概念と治療ガイドライン、弘前大学精神医学カンファレンス、特別講演 弘前、2001. 1
    2. 佐藤光源：覚醒剤精神病の臨床と基礎 厚生科学研究「依存性薬物による脳内受容体の機能変化に関する分子生物学的研究」（主任研究者、佐藤光源）平成12年度研究報告会、公開シンポジウム、特別講演 東京、2001. 1
    3. 佐藤光源：各医学領域における軽症うつ病について、うつ病の予防と治療に関する合同会議 東京、2001. 2
    4. 佐藤光源：精神医学の現状と未来、東北大学医学部最終講義、仙台、2001. 2
    5. 佐藤光源：21世紀の日本の精神医療には何が必要か、座談会）動き出した精神科医療（1）東京、2001.3
    6. 佐藤光源：精神分裂病の薬物治療アルゴリズム、第29回日本精神病院協会精神医学会イブニングセミナー、特別講演、岡山、2001.
    7. 佐藤光源：覚醒剤精神病の発症脆弱性、東北大学精神医学教室佐藤光源教授退官記念フォーラム 仙台、2001. 3
    8. 佐藤光源：精神分裂病の治療ガイドライン 札幌学術講演会、特別講演、札幌、2001. 3
    9. Sato M: Clinical and experimental studies on methamphetamine psychosis., International Conference on Stimulant-induced Psychosis(President:Sato M)., Sendai, 2001. 3
    10. Numachi Y, Sato M: Methamphetamine-induced behavioral sensitization and corticosterone receptors., The 9th International Catecholamine Symposium. Kyoto, 2001. 4
    11. 佐藤光源：精神疾患治療ガイドラインをガイ