

	Probe1 (right)	Probe2 (left)
SDA群		
MARTA群		
TAP群		
健常群		

図4：服薬内容別のヘモグロビン濃度の変化

4群共に、課題開始後にヘモグロビン濃度の増加を認めるが、TAP群の増加量は他群に比べ小さい。MARTA群は健常群に似た動態を示したが、TAP群、SDA群は課題遂行の途中からヘモグロビン濃度の減少が始まっている。

Oxy-Hb	Probe1 (right)	Probe2 (left)
SDA群		
MARTA群		
TAP群		
健常群		

図5：服薬別の酸化ヘモグロビン濃度変化のトポグラフィ表示

SDA群、MARTA群共に健常群同様に左内側前頭前野を中心とした酸化ヘモグロビン濃度の増加を認めたが、TAP群では左内側前頭前野における酸化ヘモグロビン濃度の増加を認めない。

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

遺伝子改変動物を用いた統合失調症の分子遺伝学的研究

分担研究者：曾良一郎 東北大学大学院医学系研究科精神・神経生物学分野

研究協力者：山下元康、福島攝、小原可久、小松浩、近江香予、仲真樹、

畑春実、渡辺秀和、沼知陽太郎、小林秀昭

研究要旨

統合失調症におけるプレパルス・インヒビション (PPI) の減弱は感覚運動情報処理過程の異常を反映していると考えられている。PPI の障害は、動物モデルにおいても様々な薬理的・環境的処置によって、ヒトと同様の測定系で再現できる。薬理的 PPI 障害モデルの中でも 1)覚せい剤などの中枢ドーパミン (DA) 神経系作動薬は、ヒトにおいて統合失調症類似の症状を引き起こすこと、2)この PPI 障害は、DA 受容体拮抗薬である抗精神病薬によって回復すること、などから、DA 神経系は、統合失調症の感覚運動情報制御障害の原因となる神経系の有力な候補のひとつである。

統合失調症のモデル動物の側面を有するドーパミントランスポーター(DAT)-KO マウスの PPI の障害は、DAT 欠損による大脳基底核・辺縁系の細胞外ドーパミン濃度 (DA_{ex}) 上昇に起因すると考えられる。ところが、DAT-KO マウスの前頭前野皮質では DA_{ex} 上昇は認めず、前頭前野皮質と大脳基底核では DA_{ex} の制御機序が異なると予想される。選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害薬 (NRI) は DAT-KO マウスにおける前頭前野皮質の DA_{ex} を上昇させることから、今年度はノルエピネフリン神経伝達とドーパミン神経伝達の相互作用を中心に研究した。

DAT-KO マウスに対して DAT を標的分子とするコカイン、メチルフェニデート、セロトニントランスポーター(SERT)を標的とするフルオキセチン、シタロプラム、NET を標的とするニソキセチンを投与した際の PPI の変化を解析した。野生型マウスへの非特異的トランスポーター阻害薬であるコカイン 60mg/kg とメチルフェニデート 60mg/kg 投与で、PPI は有意に障害された。ところが DAT-KO マウスに同薬剤を投与したところ PPI 障害は有意に回復した。しかし、選択的セロトニントランスポーター再取り込み阻害薬であるシタロプラム 30mg/kg 投与で、野生型と DAT-KO マウス両方の PPI は不変だった。NET に親和性のあるフルオキセチン 30mg/kg と NRI であるニソキセチン 30mg/kg 投与で、野生型の PPI は不変、DAT-KO マウスの PPI は有意に回復した。

A. 研究目的

統合失調症の病態に関する古典的ドーパミン (DA) 仮説は、“大脳基底核・辺縁系のドーパミン過剰と前頭前野皮質のドーパミン低下”から構成されている(Laruelle 2003)。

ドーパミントランスポーター (DAT) ノックアウト (KO) マウスは、細胞膜上の DAT を完全に欠損している。再取り込み部位を失ったドーパミン (DA) は、線条体、側坐核において野生型マウスの約 10 倍の細胞外ド

ーパミン濃度 (DA_{ex}) を示す(Shen 2004)。ところが、興味深いことに前頭前野皮質における DA_{ex} は野生型と変わらない(Shen 2004)。このことは、前頭前野皮質と大脳基底核では DA_{ex} の制御機序が異なっており、DAT-KO マウスでは両者の DA_{ex} の著しいアンバランスを呈していると考えられる。この状態は、上記の統合失調症の構成概念と類似する状態と考えられる。

また、感覚運動情報制御の測定法である

PPIは、統合失調症で障害されており、その生物学的表現型の一つを構成する。DAT-KOマウスは、これまで我々が報告してきたように、著しい驚愕反応のプレパルス・インヒビション (PPI) の障害を認めた。加えて、前回報告したように、DAT-KOマウスは、抗精神病薬の共通のプロパティであるドーパミンD2受容体遮断により回復した。

以上のように、DAT-KOマウスは、統合失調症の構成概念を幾つか満たしており、統合失調症の病態を解明する上で有用な動物モデルになる可能性が考えられる。

前回までに、我々は、DA神経系とセロトニン神経系の相互作用について報告し、DAT-KOマウスにセロトニントランスポーター (SERT) の生来的完全欠損が加わるとPPIの回復効果が見られることを示した。

今回、我々は、DAが、ノルエピネフリントランスポーター (NET) と高い親和性を認めることに着目し(Moron 2002)、両者のPPIにおける相互作用を研究した。

使用した薬剤は、非特異的トランスポーター阻害薬であるコカインとメチルフェニデート、更に、選択的NET阻害薬であるニソキセチン、選択的SERT阻害薬であるフルオキセチンとシタロプラムを用いた。

B. 研究方法

全ての実験は東北大学動物実験倫理委員会の承認を得て行った。詳細は総括研究報告書を参照。

C57B6/129SV混合遺伝背景のDAT-KOマウス(Sora 1998)を施設内で繁殖させ、8-16週齢の雄を用いた。KOマウス遺伝型判別は、尻尾断片組織からゲノムDNAを抽出し、PCR法にて判別した。

薬剤は、塩酸コカイン 60 mg/kg、塩酸メチルフェニデート 60 mg/kg、シュウ酸シタロプラム 30 mg/kg、塩酸フルオキセチン 30 mg/kg、塩酸ニソキセチン 30 mg/kg をそれ

ぞれ生理食塩水に溶解して用いた。各薬剤はPPI測定15分または30分前に腹腔内投与した。

PPIの測定装置はSD Instruments社の驚愕刺激反応装置を用いた。最初に、マウスをチャンバー内に入れ65dBのバックグラウンドノイズの下で5分間馴化後、プレパルス(Schroeter)+驚愕刺激、驚愕刺激のみ、バックグラウンドノイズノイズのみのトライアルを平均15秒間隔で提示した。プレパルス+驚愕刺激では、プレパルスとして68(pp3), 71(pp6), 77(pp12) dBを20ms提示、100ms後に驚愕刺激として120dBを40ms提示した。驚愕反応の記録は驚愕刺激と同時に開始し、65ms間とした。

PPIは、次の計算式で計算した。PPI (%) = $100 - (\text{プレパルス} + \text{驚愕刺激における驚愕反応}) / (\text{驚愕刺激のみにおける驚愕反応}) \times 100$ 。

C. 研究結果

1) DAT-KOマウスにおける非特異的トランスポーター阻害薬投与 (Fig.1, 2)

コカイン、メチルフェニデートいずれの薬剤投与によっても野生型マウスのPPIは有意に障害された。ところが、興味深いことに、PPI障害を元々認めるDAT-KOマウスのPPIを有意に回復させた。よって、野生型マウスにPPI障害を与えるこれらの薬剤は、DAT-KOマウスでは、逆説的にPPIを回復させることが示唆された。

2) DAT-KOマウスにおける選択的SERT阻害薬投与 (Fig.3, 4)

シタロプラムとフルオキセチンのいずれも野生型マウスのPPIに有意な変化を与えなかった。しかし、シタロプラムは、DAT-KOマウスのPPIに有意な変化を与えないにもかかわらず、フルオキセチンでは部分的に(pp6とpp12に於いて)有意な回復を認めた。

3) DAT-KO マウスにおける選択的 NET 阻害薬投与 (Fig.5)

ニソキセチンは野生型マウスの PPI に影響を与えなかった。しかし、DAT-KO マウスの PPI を有意に回復させた。

D. 考察

以上の結果 1) と 3) より少なくとも NET 阻害作用により DAT-KO マウスの PPI が回復する可能性が示された。コカインとメチルフェニデートはいずれも DAT と NET 阻害薬としての作用を有するが、メチルフェニデートの SERT 結合作用は著しく低い (Gatley 1996)。ニソキセチンの SERT 結合作用も低く、シタロプラムが PPI 回復作用を示さなかったことから、NET 阻害作用が DAT-KO マウスの PPI 回復効果を有すると考えるのが最も妥当であろう。

結果 2) におけるフルオキセチンの DAT-KO マウスの PPI 回復効果の理由については、次の理由が考えられる。①フルオキセチンはシタロプラムと比べて、約 10 倍の NET への結合力を有しており、NET 阻害作用を介して PPI 回復効果を示した (Owens 2001)。②フルオキセチンは選択的 SERT 阻害薬の中でも非定型的なプロフィールを有し、前頭前野皮質の DA_{ex} をセロトニン受容体 (5-HT_{2C}) を介して上昇させる効果がある (Bymaster 2002)。この作用機序により PPI が回復した。

以上の考察を踏まえて、DAT-KO マウスにおける NET 阻害が、どのような機序で PPI 調節回路に影響を与えたのかについて考察する。

前頭前野皮質の DA の制御は線条体や側坐核と異なっており、NET の果たす役割が大きい (Moron 2002)。NET 阻害は、前頭前野皮質の DA_{ex} の上昇をもたらす (Bymaster 2002)。PPI における DA 神経系支配の主要な部位は側坐核であり (Swerdlow 2001)、野

生型マウスにおけるコカインとメチルフェニデートによる PPI 障害は DAT 阻害による側坐核 DA_{ex} の上昇が主要な役割を占めていると考えられる。ところが、DAT-KO マウスにおいて我々が施行した脳内微量透析法による DA_{ex} の測定によれば、コカイン 10mg/kg 投与によって、側坐核の DA_{ex} は変化しないにもかかわらず、前頭前野皮質の DA_{ex} は著明に上昇した。また、PPI の調節回路における前頭前野皮質の DA 遮断や欠如は、PPI 障害を引き起こすことが知られている (Bubser 1994; Ellenbroek 1996)。そこで、コカイン投与が前頭前野皮質における DA_{ex} を上昇させ、グルタミン酸神経系による側坐核への抑制性経路を介して PPI 回復をきたした可能性が推測される。仮に、コカイン投与で DAT-KO マウスの側坐核の DA_{ex} が上昇した場合でも、側坐核の core と shell では PPI の制御機序が異なっており (Swerdlow 2001)、DAT-KO マウスの NET 阻害による前頭前野皮質-側坐核からの PPI 調節回路の総合出力は、PPI を回復させる方向へ働くものと我々は予想する。

以上の推察は、DAT-KO マウスにおける NET 阻害による前頭前野皮質の DA 上昇が、認知機能の基盤の一つである感覚運動情報制御のみならず、認知機能自体を改善させる可能性も示唆している。この動物モデルの結果をそのまま統合失調症に当てはめるのは困難だが、前頭前野皮質の DA レベルと認知機能の関連が示唆されており (Bubser 1994)、今回の結果が、この関連の傍証の一つとなることを期待している。

E. 結論

コカインやメチルフェニデートは、DAT-KO マウスの PPI 障害を回復させる。その機序として、NET 阻害による前頭前野皮質 DA_{ex} 上昇を介していることが強く示唆された。DAT-KO マウスの PPI の障害は、DAT

欠損による大脳基底核・辺縁系の DAex 上昇に起因すると考えられる。ところが、DAT-KO マウスの前頭前野皮質では DAex 上昇は認めず、前頭前野皮質と大脳基底核では DAex の制御機序が異なると予想された。NET 阻害は、DAT-KO マウスにおける前頭前野皮質の DAex を上昇させることから、DAT-KO マウスの認知機能の改善には前頭前野皮質での NET 阻害が有効であり、DA とノルエピネフリン神経系の相互作用の存在が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

文 献

1. Bubser, M. and M. Koch (1994). Prepulse inhibition of the acoustic startle response of rats is reduced by 6-hydroxydopamine lesions of the medial prefrontal cortex. Psychopharmacology (Berl) 113(3-4): 487-92.
2. Bymaster, F. P., J. S. Katner, D. L. Nelson, et al. (2002). Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. Neuropsychopharmacology 27(5): 699-711.
3. Ellenbroek, B. A., S. Budde and A. R. Cools (1996). Prepulse inhibition and latent inhibition: the role of dopamine in the medial prefrontal cortex. Neuroscience 75(2): 535-42.
4. Gatley, S. J., D. Pan, R. Chen, et al. (1996). Affinities of methylphenidate derivatives for dopamine, norepinephrine and serotonin transporters. Life Sci 58(12): 231-9.
5. Laruelle, M., L. S. Kegeles and A. Abi-Dargham (2003). Glutamate, dopamine, and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. Ann N Y Acad Sci 1003: 138-58.
6. Moron, J. A., A. Brockington, R. A. Wise, et al. (2002). Dopamine uptake through the norepinephrine transporter in brain regions with low levels of the dopamine transporter: evidence from knock-out mouse lines. J Neurosci 22(2): 389-95.
7. Owens, M. J., D. L. Knight and C. B. Nemeroff (2001). Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. Biol Psychiatry 50(5): 345-50.
8. Schroeter, S., S. Apparsundaram, R. G. Wiley, et al. (2000). Immunolocalization of the cocaine- and antidepressant-sensitive 1-norepinephrine transporter. J Comp Neurol 420(2): 211-232.
9. Shen, H. W., Y. Hagino, H. Kobayashi, et al. (2004). Regional differences in extracellular dopamine and serotonin assessed by in vivo microdialysis in mice lacking dopamine and/or serotonin transporters. Neuropharmacology 29(10): 1790-9.
10. Sora, I., C. Wichems, N. Takahashi, et al. (1998). Cocaine reward models: conditioned place preference can be established in dopamine- and in serotonin-transporter knockout mice. Proc Natl Acad Sci U S A 95(13): 7699-704.
11. Swerdlow, N. R., M. A. Geyer and D. L. Braff (2001). Neural circuit regulation

of prepulse inhibition of startle in the rat: current knowledge and future challenges. Psychopharmacology (Berl) 156(2-3): 194-215.

G. 研究発表

1) 国内

(1) 原著 なし

(2) それ以外の発表

(2-1) 著書 なし

(2-2) 総説 (3)

1. 沼知陽太郎、吉田寿美子、曾良一郎、佐藤光源：覚醒剤の体内動態と脳内分布. *Clinical Neuroscience*. 22: 693-695, 2004.
2. 曾良一郎、福島攝、山下元康、小林秀昭、沼知陽太郎：遺伝子改変マウスモデルを用いた薬物依存と統合失調症の病態研究 -東北大学精神・神経生物学分野における取り組みを中心に-。特集 2: 生物学的精神医学研究の現況と展望. *脳と精神の医学*. 15: 311-316, 2004.
3. 曾良一郎、沈昊偉、小林秀昭：モノアミン神経伝達と報酬の分子メカニズム. *応用薬理*. 66: 241-245, 2004.

(3) 学会発表

(3-1) 特別講演・シンポジウム (8)

1. 曾良一郎. 教育講演: 精神疾患モデルとしての遺伝子改変動物. 第100回日本精神神経学会総会, 札幌 [2004/5/20-22]
2. Sora I, Shen H, Ikeda K. Transgenic animal models for behavioral analysis of emotion (情動行動解析のための遺伝子改変動物モデル). IUPS symposium: Physiological approach to the emotional and behavioral science (情動および行動科学への生理学的アプローチ-新たな実験手法による研究パラダイ

ムの開拓-), 第81回日本生理学会大会, 札幌 [2004/6/2-4]

3. 曾良一郎. モノアミントランスポーターの分子神経生物学. シンポジウム: ドパミン神経の機能と分子生物学, 第19回日本大脳基底核研究会, 松山 [2004/7/3-4]
4. 池田和隆, 高松幸雄, 山本秀子, 萩野洋子, 曾良一郎, 大谷保和, 原口彩子, 相模あゆみ, 大原美知子, 梅野充, 菊本弘次, 堀達, 小宮山徳太郎, 加藤力, 飛鳥井望, 妹尾栄一. 覚せい剤依存における渴望感制御の重要性(Control of craving for methamphetamine). シンポジウム: 第34回日本神経精神薬理学会, 東京 [2004/7/21-23]
5. 曾良一郎. 遺伝子改変マウスを含めた統合失調症の動物モデル研究. 第3回 Schizophrenia 研究会, 東京 [2004/7/23]
6. 曾良一郎, 沈昊偉, 小林秀昭. モノアミン神経伝達と報酬の分子メカニズム. セッション3: 遺伝子改変動物モデルの創薬への応用, 第6回応用薬理シンポジウム, 新潟 [2004/8/26-27]
7. 池田和隆, 高松幸雄, 山本秀子, 猪子香代, 曾良一郎. 注意欠陥多動症(ADHD)の分子神経生物学的研究. シンポジウム: 高次脳機能発達障害の分子神経生物学的基盤, 第27回日本神経科学大会・第47回日本神経化学学会大会合同大会, 大阪 [2004/9/21-23]
8. 曾良一郎. モノアミン・オピオイド神経伝達と精神神経疾患. 第7回東北大学学際ライフサイエンスシンポジウム, 仙台 [2005/1/21]

(3-2) 一般学会発表 (34)

1. 小原可久, 沼知陽太郎, 小林秀昭, 山下元康, 渡邊秀和, 福島攝, 小松浩, 畑春

- 美, 仲真樹, 近江香予, 曾良一郎. インターネットを用いた未規制薬物乱用の実態調査. ニコチン・薬物依存研究フォーラム 第7回学術年会, 東京 [2004/5/29]
2. 鈴木敦子, 中村和彦, 関根吉統, 長田奈穂子, 竹林淳和, 三辺義雄, 武井教使, 鈴木勝昭, 岩田泰秀, 河合正好, 伊豫雅臣, 尾崎紀夫, 稲田俊也, 原野睦生, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 曾良一郎, 氏家寛, 森則夫. 覚醒剤精神病におけるSODの相関研究. 「ドパミン・覚醒剤」, 第31回日本脳科学会, 宮崎 [2004/6/11-12]
 3. 山下元康, 小林秀昭, 近江香予, 福島攝, 小原可久, 坂本修一, 中村真樹, 松岡洋夫, 鈴木陽一, 沼知陽太郎, 曾良一郎. 感覚運動情報処理制御の遺伝子改変マウスモデルおよびヒトPPI-PSIを用いた検討. 第9回統合失調症研究会, 仙台 [2004/7/17]
 4. 山下元康, 曾良一郎. モノアミントランスポーターノックアウトマウスを用いた感覚運動情報制御と行動活性におけるアリピプラゾールの効果の検討. 第1回PDA研究会, 東京 [2004/7/20]
 5. 鈴木敦子, 中村和彦, 関根吉統, 長田奈穂子, 竹林淳和, 三辺義雄, 武井教使, 鈴木勝昭, 岩田泰秀, 河合正好, 伊豫雅臣, 尾崎紀夫, 稲田俊也, 岩田仲生, 原野睦正, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 曾良一郎, 氏家寛, 森則夫. 薬物依存ゲノム解析研究グループ(JGIDA Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse). 覚醒剤精神病におけるSOD2の相関研究. 第26回生物学的精神医学会, 東京 [2004/7/21-23]
 6. 井手聡一郎, 小林秀昭, 氏家寛, 長谷川準子, 田中(篠原)慶子, 仲真樹, 畑春美, 池田和隆, 糸川昌成, 曾良一郎. オピオイド受容体遺伝子多型解析と統合失調症. 第26回生物学的精神医学会, 東京 [2004/7/21-23]
 7. 山下元康, 小林秀昭, 近江香予, 福島攝, 小原可久, 任海学, 沈昊偉, 山本秀子, 池田和隆, 那波宏之, 沼知陽太郎, 曾良一郎. モノアミントランスポーター欠損マウスのプレパルスインビジョンに対する選択的D2受容体阻害薬racloprideの影響. 第26回生物学的精神医学会, 東京 [2004/7/21-23]
 8. 小林秀昭, 井手聡一郎, 長谷川準子, 氏家寛, 尾崎紀夫, 関根吉統, 稲田俊也, 原野睦生, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 伊豫雅臣, 岩田仲生, 岩橋和彦, 糸川昌成, 池田和隆, 曾良一郎. メタンフェタミン依存とオピオイド関連受容体遺伝子多型に関する相関研究. 第26回生物学的精神医学会, 東京 [2004/7/21-23]
 9. 沈昊偉, 小林秀昭, 萩野洋子, 小原可久, 山下元康, 福島攝, 山本敏文, 山本秀子, 沼知陽太郎, 池田和隆, 曾良一郎. 前頭前野皮質におけるSSRIによる細胞外ドーパミン濃度増加のメカニズム. 第26回生物学的精神医学会, 東京 [2004/7/21-23]
 10. 福島攝, 沈昊偉, 山下元康, 近江香予, 萩野洋子, 池田和隆, 沼知陽太郎, 小林秀昭, 曾良一郎. ADHD動物モデルとしてのモノアミントランスポーター欠損マウスを用いたモノアミン取り込み阻害剤の作用機序. 第26回生物学的精神医学会, 東京 [2004/7/21-23]
 11. 高松幸雄, 高橋雄大, 萩野洋子, 山本秀子, 猪子香代, Uhl GR, 曾良一郎, 池田和隆. ドーパミントランスポーター欠損マウス活動量に与えるmethylphenidateの2面的効果. 第34回日本神経精神薬理学会, 東京 [2004/7/21-23]
 12. 山本秀子, 亀ヶ谷悦子, 萩野洋子, 池田

- 和隆, 山本敏文, 小林秀昭, 沼知陽太郎, 竹島多賀夫, 曾良一郎. シナプス小胞モノアミントランスポーター完全欠損によるドーパミントランスポーターの抑制的調節. 第 34 回日本神経精神薬理学会, 東京 [2004/7/21-23]
13. 沈昊偉, 小林秀昭, 萩野洋子, 小原可久, 山下元康, 福島攝, 山本敏文, 山本秀子, 沼知陽太郎, 池田和隆, 曾良一郎. コカインの分子作用機序におけるモノアミントランスポーターの役割. 第 34 回日本神経精神薬理学会, 東京 [2004/7/21-23]
14. 沼知陽太郎, 小原可久, 小林秀昭, 山下元康, 福島攝, 近江香子, 畑春実, 渡邊秀和, 上野太郎, 矢尾板信裕, 沈昊偉, 山本秀子, 池田和隆, 曾良一郎. メタンフェタミンの神経毒性、体温変化におけるモノアミン神経伝達の関与. 第 34 回日本神経精神薬理学会, 東京 [2004/7/21-23]
15. 橋本謙二, 伊藤加奈子, 清水栄司, 関根吉統, 稲田俊也, 尾崎紀夫, 岩田仲生, 原野陸生, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 曾良一郎, 中田謙二, 氏家寛, 伊豫雅臣. BDNF 遺伝子と覚醒剤乱用者の関連研究. 第 26 回生物学的精神医学会, 東京 [2004/7/21-23]
16. 大掛真太郎, 橋本謙二, 清水栄司, 関根吉統, 稲田俊也, 尾崎紀夫, 岩田仲生, 原野陸生, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 曾良一郎, 中田謙二, 氏家寛, 伊豫雅臣. NQO 遺伝子多型と覚醒剤乱用との関連研究. 第 26 回生物学的精神医学会, 東京 [2004/7/21-23]
17. 糸川昌成, 新井誠, テッサコックルコロン, 松本浩行, 福田憲滋, 氏家寛, 曾良一郎, 吉川武男. 統合失調症における DISC1 遺伝子のプロモーター領域の解析. 東京 [2004/7/21-23]
18. 新井誠, 糸川昌成, 羽賀誠一, 山田和男, 豊田倫子, 氏家寛, 曾良一郎, 池田和彦, 吉川武男. 統合失調症における糖転移酵素遺伝子の解析. 東京 [2004/7/21-23]
19. 野村晃, 氏家寛, 中田謙二, 勝強志, 大谷恭平, 森田幸孝, 田中有史, 黒田重利, 稲田俊也, 原野陸正, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 関根吉統, 曾良一郎, 岩田仲生, 伊豫雅臣, 尾崎紀夫. Prodynorphin 遺伝子のプロモーター領域の機能的多型と覚せい剤依存症との関連研究. 東京 [2004/7/21-23]
20. 井手聡一郎, 小林秀昭, 長谷川準子, 氏家寛, 関根良統, 尾崎紀夫, 稲田俊也, 原野陸生, 岩田仲生, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 伊豫雅臣, 岩橋和彦, 糸川昌成, 有波忠雄, 石黒浩毅, 池田和隆, 曾良一郎. μ オピオイド受容体遺伝子多型と覚醒剤精神病ならびにアルコール依存症との相関解析. 第 25 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム(JNRC), 京都 [2004/7/23]
21. 山本秀子, 亀ヶ谷悦子, 萩野洋子, 池田和隆, 山本敏文, 岸田真紀子, 沼知陽太郎, 竹島多賀夫, Uhl GR, 曾良一郎. 小胞性モノアミントランスポーター完全欠損マウスではドーパミントランスポーター活性が低下している. 第 27 回日本神経科学大会・第 47 回日本神経化学学会大会合同大会, 大阪 [2004/9/21-23]
22. 小林秀昭, 沈昊偉, 萩野洋子, 仲真樹, 近江香代, 池田和隆, 沼知陽太郎, 曾良一郎. 同族トランスポーターによる細胞外モノアミンの調節. 第 27 回日本神経科学大会・第 47 回日本神経化学学会大会合同大会, 大阪 [2004/9/21-23]
23. 小原可久, 沼知陽太郎, 小林秀昭, 山下元康, 渡邊秀和, 福島攝, 小松浩, 畑春実, 仲真樹, 近江香子, 曾良一郎. 未規制トリプタミン系薬物に関する乱用実

- 態調査の試み. 第 58 回東北精神神経学会, 弘前 [2004/9/26]
24. 山下元康, 小原可久, 坂本修一, 中村真樹, 福島攝, 小林秀昭, 沼知陽太郎, 鈴木陽一, 松岡洋夫, 曾良一郎. 主観的聴覚刺激評価尺度を用いた新たなヒト Prepulse Inhibition 測定法の開発. 第 58 回東北精神神経学会, 弘前 [2004/9/26]
25. 井手聡一郎, 小林秀昭, 長谷川準子, 氏家寛, 関根良統, 尾崎紀夫, 稲田俊也, 原野睦生, 岩田仲生, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 伊豫雅臣, 岩橋和彦, 糸川昌成, 有波忠雄, 石黒浩毅, 池田和隆, 曾良一郎. Mu オピオイド受容体遺伝子多型と覚醒剤精神病、統合失調症ならびにアルコール依存症との相関解析. 第 106 回日本薬理学会近畿部会, 京都 [2004/11/5]
26. 沼知陽太郎, 山下元康, 福島攝, 小原可久, 近江香子, 小林秀昭, 曾良一郎. メタンフェタミンと MDMA の体温上昇作用と神経毒性におけるモノアミン神経伝達の関与. 第 8 回ニコチン・薬物依存研究フォーラム学術年会, 名古屋 [2005/3/18]
27. 池田匡志, 鈴木竜世, 山之内芳雄, 北島剛司, 稲田俊也, 尾崎紀夫, 岩田仲生, 氏家寛, 原野睦生, 曾良一郎, 伊豫雅臣, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 関根吉統, Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA). AKT1 と Methamphetamine 使用障害との関連解析. 第 8 回ニコチン・薬物依存研究フォーラム学術年会, 名古屋 [2005/3/18]
28. 鈴木竜世, 池田匡志, 山之内芳雄, 北島剛司, 稲田俊也, 尾崎紀夫, 岩田仲生, 氏家寛, 原野睦生, 曾良一郎, 伊豫雅臣, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 関根吉統, Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA). MPDZ と Methamphetamine 使用障害との関連解析. 第 8 回ニコチン・薬物依存研究フォーラム学術年会, 名古屋 [2005/3/18]
29. 伊藤千裕, 斎藤淳, 岩淵健太郎, 小島照正, 窪田恭彦, 松岡洋夫, 岩田錬, 伊藤正敏, 谷内一彦, 渡辺建彦, 稲田俊也, 伊豫雅臣, 氏家寛, 尾崎紀夫, 小宮山徳太郎, 関根吉統, 原野睦生, 山田光彦, 曾良一郎. 薬物精神病および薬物依存症における中枢ヒスタミン神経系の役割. 第 8 回ニコチン・薬物依存研究フォーラム学術年会, 名古屋 [2005/3/18]
30. 高橋長秀, 尾崎紀夫, 稲田俊也, 池田匡志, 前野信久, 斎藤真一, 岩田仲生, 鈴木竜世, 北島剛司, 山之内芳雄, 木下葉子, 氏家寛, 原野睦生, 曾良一郎, 伊豫雅臣, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 関根吉統, Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA). 覚せい剤使用障害の関連解析結果: Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA) の研究動向について. 第 8 回ニコチン・薬物依存研究フォーラム学術年会, 名古屋 [2005/3/18]
31. 前野信久, 高橋長秀, 斎藤真一, 季暁飛, 青山渚, 石原良子, 稲田俊也, 岩田仲生, 氏家寛, 原野睦生, 曾良一郎, 伊豫雅臣, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 関根吉統, 尾崎紀夫, Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA). 覚醒剤使用障害におけるミエリン関連遺伝子 (SOX10) を候補とした関連解析. 第 8 回ニコチン・薬物依存研究フォーラム学術年会, 名古屋 [2005/3/18]
32. 青山渚, 北市清幸, 齋藤真一, 尾崎紀夫, 稲田俊也, 高橋長秀, 前野信久, 岩田仲生, 氏家寛, 原野睦生, 曾良一郎, 伊豫雅臣, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 関根吉統, Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA). SLC22A3 遺伝子

- 多型と覚醒剤乱用者との関連解析. 第 8 回ニコチン・薬物依存研究フォーラム学術年会, 名古屋 [2005/3/18]
33. 小林秀昭, 仲真樹, 近江香子, 沼知陽太郎, 曾良一郎. 同族モノアミノトランスポーターによるモノアミンの再取り込み. 第 78 回日本薬理学会年会, 横浜 [2005/3/22-25]
34. 沼知陽太郎, 小原可久, 小林秀昭, 山下元康, 福島攝, 近江香代, 畑春実, 渡辺秀和, 仲真樹, 曾良一郎. ドーパミン、セロトニントランスポーターノックアウトマウスにおける、メタンフェタミン誘発性高体温と致死毒性. 第 78 回日本薬理学会年会, 横浜 [2005/3/22-25]
- 2) 海外
1. 論文発表
- (1) 原著 (19)
1. Hall, F.S., Goeb, M., Li, X.F., Sora, I. and Uhl, G.R.: Mu opioid receptor knockout mice display reduced cocaine conditioned place preference but enhanced sensitization of cocaine-induced locomotion. *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 121: 123-130, 2004.
2. Koizumi, H., Hashimoto, K., Kumakiri, C., Shimizu, E., Sekine, Y., Ozaki, N., Inada, T., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Takei, N. and Iyo, M.: Association between the glutathione S-transferase M1 gene deletion and female methamphetamine abusers. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.*, 126: 43-45, 2004.
3. Yamamoto, T., Nishizaki, I., Nukada, T., Kamegaya, E., Furuya, S., Hirabayashi, Y., Ikeda, K., Hata, H., Kobayashi, H., Sora, I. Yamamoto, H.: Functional identification of ASCT1 neutral amino acid transporter as the predominant system for the uptake of L-serine in rat neurons in primary culture. *Neurosci. Res.*, 49: 101-111, 2004.
4. Shen, H. W., Hagino, Y., Kobayashi, H., Shinohara-Tanaka, K., Ikeda, K., Yamamoto, H., Yamamoto, T., Lesch, K. P., Murphy, D. L., Hall, F. S., Uhl, G. R. and Sora, I.: Regional differences in extracellular dopamine and serotonin assessed by in vivo microdialysis in mice lacking dopamine and/or serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology*, 29: 1790-1799, 2004.
5. Yamamoto, H., Imai, K., Takamatsu, Y., Kamegaya, E., Hara, Y., Shimada, K., Yamamoto, T., Shen, H. W., Hagino, Y., Kobayashi, H., Ide, S., Sora, I., Koga, H. and Ikeda, K.: Changes in expression of the mouse homologues of KIAA genes after subchronic methamphetamine treatment. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1025: 92-101, 2004.
6. Ide, S., Kobayashi, H., Tanaka, K., Ujike, H., Sekine, Y., Ozaki, N., Inada, T., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Iyo, M., Ikeda, K. and Sora, I.: Gene polymorphisms of the mu opioid receptor in methamphetamine abusers. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1025: 316-324, 2004.
7. Hironaka, N., Ikeda, K., Sora, I., Uhl, G. R. and Niki, H.: Food-reinforced operant behavior in dopamine transporter knockout mice: enhanced resistance to extinction. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1025: 140-145, 2004.
8. Kobayashi, H., Ide, S., Hasegawa, J.,

- Ujike, H., Sekine, Y., Ozaki, N., Inada, T., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Iyo, M., Shen, H. W., Ikeda, K. and Sora, I.: Study of association between alpha-synuclein gene polymorphism and methamphetamine psychosis / dependence. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1025: 325-334, 2004.
9. 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. and Ujike, H. A polymorphism of DRD2 gene and brain atrophy in methamphetamine psychosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1025: 307-315, 2004.
 10. Inada, T., Iijima, Y., Uchida, N., Maeda, T., Iwashita, S., Ozaki, N., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sekine, Y., Iyo, M., Sora, I. and Ujike, H.: No association found 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. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1025: 27-33, 2004.
 11. Iwata, N., Inada, T., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sekine, Y., Iyo, M., Sora, I., Ujike, H. and Ozaki, N.: No association is found 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. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1025: 34-38, 2004.
 12. Numachi, Y., Yoshida, S., Yamashita, M., Fujiyama, K., Naka, M., Matsuoka, H., Sato, M. and Sora, I.: Psychostimulant alters expression of DNA methyltransferase mRNA in the rat brain. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1025: 102-109, 2004.
 13. Hall, F. S., Sora, I., Drgonova, J., Li, X. F., Goeb, M. and Uhl, G. R.: Molecular mechanisms underlying the rewarding effects of cocaine. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1025: 47-56, 2004.
 14. Morita, Y., Ujike, H., Tanaka, Y., Uchida, N., Nomura, A., Ohtani, K., Kishimoto, M., Morio, A., Imamura, T., Sakai, A., Inada, T., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sekine, Y., Iwata, N., Iyo, M., Sora, I., Ozaki, N. and Kuroda, S.: A nonsynonymous polymorphism in the human fatty acid amide hydrolase gene did not associate with either methamphetamine dependence or schizophrenia. *Neurosci. Lett.*, 376: 182-187, 2005.
 15. Ide, S., Kobayashi, H., Tanaka, K., Ujike, H., Ozaki, N., Sekine, Y., Inada, T., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Iyo, M., Iwata, N., Shen, H., Iwahashi, K., Itokawa, M., Minami, M., Satoh, M., Ikeda, K., Sora, I.: Gene polymorphisms of the mu opioid receptor in methamphetamine abusers. *Pharmacogenomics J.*, in press
 16. Nishiyama, T., Ikeda, M., Iwata, N., Suzuki, T., Kitajima, T., Yamanouchi, Y., Sekine, Y., Iyo, M., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Inada, T., Furukawa, T., Ozaki, N.: Haplotype association between GABAA receptor gamma2 subunit gene (GABRG2) and

methamphetamine use disorder.
Pharmacogenomics J., in press

17. Hashimoto, T., Hashimoto, K., Matsuzawa, D., Shimizu, E., Sekine, Y., Inada, T., Ozaki, N., Iwata, N., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Iyo, M.: A functional glutathione-S-transferase P1 polymorphism is associated with methamphetamine-induced psychosis in Japanese population. *Am. J. Med. Genet.*, in press
18. Suzuki, A., Nakamura, K., Sekine, Y., Minabe, Y., Takei, N., Suzuki, K., Iwata, Y., Kawai, M., Takebayashi, K., Iyo, M., Ozaki, N., Inada, T., Iwata, N., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Mori, N.: An association study between COMT gene polymorphism and methamphetamine psychotic disorder. *Psychiat. Genet.*, in press
19. Ohgake, S., Hashimoto, K., Shimizu, E., Koizumi, H., Okamura, N., Koike, K., Matsuzawa, D., Sekine, Y., Inada, T., Ozaki, N., Iwata, N., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Shirayama, Y., Iyo, M.: Functional polymorphism of the NQO2 gene is associated with methamphetamine psychosis in Japanese. *Biological. Psychiatry*, in press

(2) それ以外の発表

(2-1) 著書 なし

(2-2) 総説 なし

(3) 学会発表

(3-1) 特別講演・シンポジウム (2)

1. Yamamoto H, Takamatsu Y, Imai K,

Kamegaya E, Kishida M, Hagino Y, Hara Y, Shimada K, Yamamoto T, Saito M, Han W, Sora I, Koga H, Ikeda K. Chronic psychostimulant treatment induces stable changes in some gene expressions in a region specific manner. "Beyond the Identification of Transcribed Sequences: Functional, Expression and Evolutionary Analysis" 14th International Workshop (BITS), 10th anniversary of Kazusa DNA Research Institute, Chiba [2004/10/24]

2. Sora I. Monoamine transporter and mental disorders. "From genes to mind: New insight into neural network and its dysfunction", The National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP) COE International Symposium, Tokyo [2004/12/15-16]

(3-2) 一般国際学会 (2 1)

1. Kobayashi H, Ide S, Hasegawa J, Naka M, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Iwata N, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Ujike M, Ikeda K, Itokawa M, Sora I. No association with the kappa-opioid gene polymorphisms and methamphetamine abuser / psychosis in Japan. The 35th meeting of the International Narcotics Research Conference (INRC), Kyoto [2004/7/18-23]
2. Ide S, Kobayashi H, Hasegawa J, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Iwata N, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Ujike H, Iwahashi K, Itokawa M, Arinami T, Ishiguro H, Ikeda K, Sora I. Polymorphisms in the mu-opioid receptor gene associated with methamphetamine psychosis and alcohol-

- ism. The 35th meeting of the International Narcotics Research Conference (INRC), Kyoto [2004/7/18-23]
3. Nomura A, Ujike H, Sora I, Tanaka Y, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S. A Functional Polymorphism of the Prodynorphin Gene Promoter Is Associated With Methamphetamine Dependence. The 35th meeting of the International Narcotics Research Conference (INRC), Kyoto [2004/7/18-23]
 4. Harano M, Uchimura N, Ueno M, Abe H, Ishibashi M, Iida N, Tanaka T, Maeda H, Sora I, Iyo M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Ujike H. Association between TaqI a polymorphism of DRD2 gene and cerebral form in methamphetamine psychosis. XIIth World Congress Psychiatric Genetics 2004, Dublin, Ireland [2004/10/9-13]
 5. Nomura A, Ujike H, Sora I, Tanaka Y, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S. The prodynorphin gene promoter is associated with methamphetamine dependence in Japanese population. XIIth World Congress Psychiatric Genetics 2004, Dublin, Ireland [2004/10/9-13]
 6. Itokawa K, Ohkuma A, Araki N, Tamura N, Shimazu K, Sora I, Ikeda K, Uhl GR. Heterozygous dopamine transporter knockout (DATKO) mice display altered circadian rhythm in striatal NO₂⁻ and NO₃⁻ but no difference in L-DOPA-enhancement. The First Joint American Autonomic Society (AAS) – European Federation Autonomic Society (EFAS) Meeting, Amsterdam, the Netherlands [2004/10/20-23]
 7. Shen HW, Hagino Y, Kobayashi H, Ikeda K, Lesch KP, Murphy DL, Hall FS, Uhl GR, Sora I. Effects of local or systemic cocaine on extracellular dopamine and serotonin in mice lacking dopamine and/or serotonin transporter. The Society for Neuroscience (SFN) 34th Annual Meeting, San Diego, CA [2004/10/23-27]
 8. Kobayashi H, Yamashita M, Ohmi K, Fukushima S, Ohara A, Tohmi M, Nawa H, Lesch KP, Murphy DL, Hall FS, Uhl GR, Numachi Y, Sora I. Dopaminergic and serotonergic interactions in prepulse inhibition: studies with monoamine transporter knockout mice. The Society for Neuroscience (SFN) 34th Annual Meeting, San Diego, CA [2004/10/23-27]
 9. Hiroi N, Arai M, Lee M, Funke B, Agatsuma S, Yamada K, Aggarwal V, Ujike H, Sora I, Itokawa M, Yoshikawa T, Morrow B, Zhu H. A 200kb 22q11 VCFS/DGS region contributes to neuroleptic - responsive behavioral abnormalities in mice. The Society for Neuroscience (SFN) 34th Annual Meeting, San Diego, CA [2004/10/23-27]
 10. Meilandt WJ, Villarreal M, Sora I, Hall FS, Uhl GR, Martinez JL Jr. Effects of beta-Funaltrexamine on spatial learning and object recognition memory in mu-opioid receptor exon 1 knockout mice. The Society for Neuro-

- science (SFN) 34th Annual Meeting, San Diego, CA [2004/10/23-27]
11. Yamada H, Sora I, Shimoyama N, Shimoyama M. Interactions between spinal opioid receptors in opioid analgesia. The Society for Neuroscience (SFN) 34th Annual Meeting, San Diego, CA [2004/10/23-27]
 12. Ide S, Minami M, Satoh M, Uhl GR, Sora I, Ikeda K. Buprenorphine antinociception is abolished, but naloxone-sensitive reward is retained, in μ -opioid receptor knockout mice. The Society for Neuroscience (SFN) 34th Annual Meeting, San Diego, CA [2004/10/23-27]
 13. Han W, Hata H, Takahashi T, Takamatsu Y, Yamamoto H, Uhl GR, Sora I, Ikeda K. Characterization of the 3'-untranslated region of the mouse μ opioid receptor gene: insertion of an intracisternal alpha particle (IAP) sequence in CXBK mice. The Society for Neuroscience (SFN) 34th Annual Meeting, San Diego, CA [2004/10/23-27]
 14. Numachi Y, Ohara A, Kobayashi H, Yamashita M, Fukushima S, Ohmi K, Hata H, Watanabe H, Ueno T, Yaoita N, Hall FS, Lesch KP, Murphy DL, Uhl GR, Sora I. Hyperthermia and toxicity induced by methamphetamine in dopamine and/or serotonin transporter knockout mice. The Society for Neuroscience (SFN) 34th Annual Meeting, San Diego, CA [2004/10/23-27]
 15. Yamashita M, Numachi Y, Kobayashi H, Yaoita N, Yoshida S, Fukushima S, Ohara A, Ohmi K, Hata H, Watanabe H, Hall FS, Lesch KP, Murphy DL, Uhl GR, Sora I. Impairment of cliff avoidance reaction in monoamine transporter knockout mice. The Society for Neuroscience (SFN) 34th Annual Meeting, San Diego, CA [2004/10/23-27]
 16. Meilandt WJ, Villarreal M, Hall FS, Sora I, Uhl GR, Martinez JL Jr. The effects of β -funaltrexamine on spatial learning and novel object recognition memory in exon 1 μ opioid receptor knockout mice. The Society for Neuroscience (SFN) 34th Annual Meeting, San Diego, CA [2004/10/23-27]
 17. Hall FS, Mills C, Sora I, Murphy DL, Lesch KP, Uhl GR. Locomotor effects of d-amphetamine in DAT/VMAT2 and SERT/VMAT2 double knockout mice. The Society for Neuroscience (SFN) 34th Annual Meeting, San Diego, CA [2004/10/23-27]
 18. Yamamoto H, Imai K, Takamatsu Y, Kamegaya E, Kishida M, Hagino Y, Hara Y, Shimada K, Han W, Saito M, Yamamoto T, Sora I, Koga H, Ikeda K. Methamphetamine modulation of gene expression in the brain: Analysis using customized cDNA array system with the mouse homologues of KIAA genes. The Society for Neuroscience (SFN) 34th Annual Meeting, San Diego, CA [2004/10/23-27]
 19. Hashimoto T, Hashimoto K, Matsuzawa D, Shimizu E, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Iyo M. A functional glutathione S-transferase P1 gene polymorphism associated with meth-

glutathione S-transferase P1 gene polymorphisms associated with methamphetamine abuse in male subject. The Society for Neuroscience (SFN) 34th Annual Meeting, San Diego, CA [2004/10/23-27]

20. Matsuzawa D, Hashimoto K, Shimizu E, Maeda K, Mashimo Y, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Hata A, Sawa A, Iyo M. Association between PICK1 gene polymorphisms and methamphetamine abusers in Japanese subjects. The Society for Neuroscience (SFN) 34th Annual Meeting, San Diego, CA [2004/10/23-27]
21. Ohgake S, Hashimoto K, Shimizu E, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Iyo M. Association study between polymorphisms of NQO genes and methamphetamine abuse. The Society for Neuroscience (SFN) 34th Annual Meeting, San Diego, CA [2004/10/23-27]

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許申請、実用新案登録、その他とも、特になし

Fig. 1

生食 (VEH) または 60 mg/kg コカイン (COC) 投与時の野生型マウス (WT) とドパミントランスポーターノックアウトマウス (KO) のプレパルス・インヒビション; KO マウスはすべてのプレパルス強度 (prepulse intensity +3dB; pp3, prepulse intensity +6dB; pp6, prepulse intensity +12dB; pp12) で WT マウスと比べ有意に %PPI が減少していた。コカインは WT マウスの %PPI を有意に障害するにも拘らず、KO マウスの %PPI 障害を有意に改善させた。%PPI Values represent mean±SEM. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 compared with WT VEH; #p<0.05, ##p<0.01 compared with KO VEH.

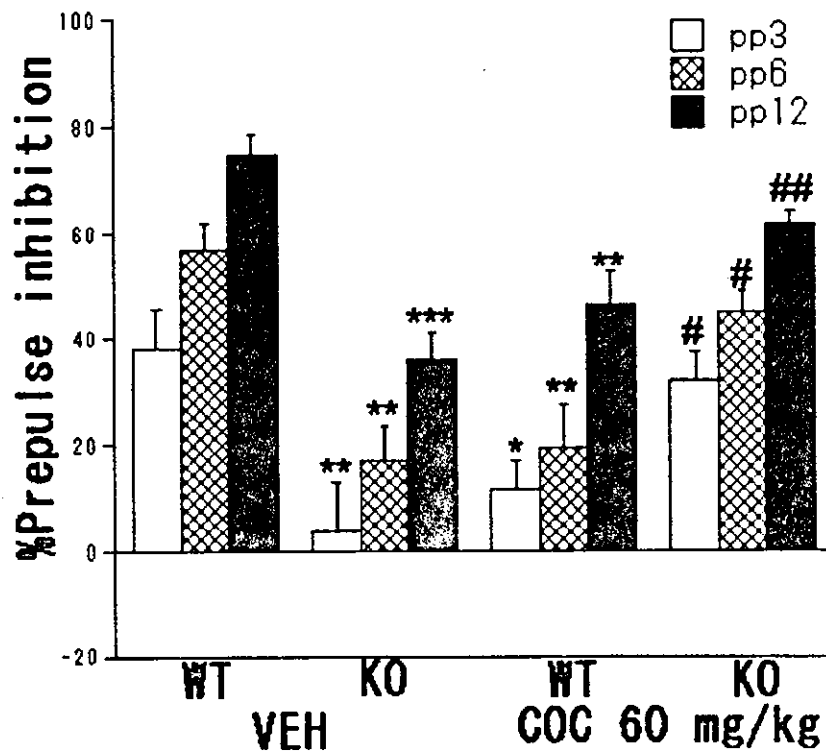


Fig. 2

生食 (VEH) または 60 mg/kg メチルフェニデート (MPD) 投与時の野生型マウス (WT) とドパミントランスポーターノックアウトマウス (KO) のプレパルス・インヒビション; KO マウスはすべてのプレパルス強度 (prepulse intensity +3dB; pp3, prepulse intensity +6dB; pp6, prepulse intensity +12dB; pp12) で WT マウスと比べ有意に %PPI が減少していた。メチルフェニデートは WT マウスの %PPI を有意に障害するにも拘らず、KO マウスの %PPI 障害を有意に改善させた。%PPI Values represent mean±SEM. **p<0.01, ***p<0.001 compared with WT VEH; #p<0.05, ##p<0.01 compared with KO VEH.

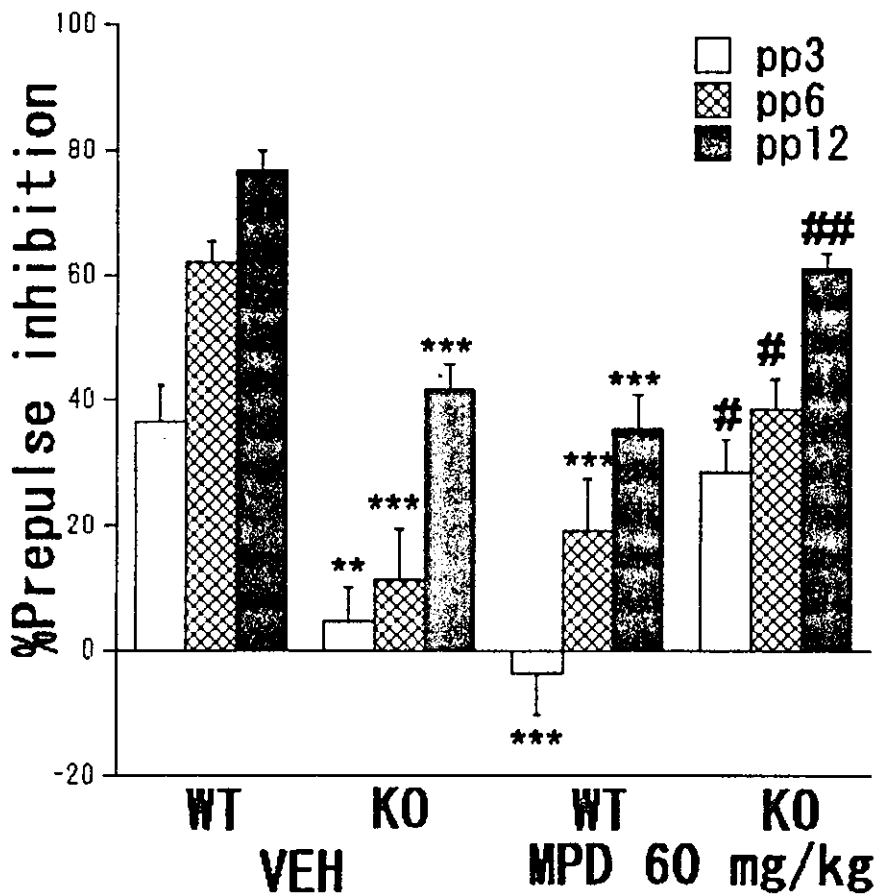


Fig. 3

生食 (VEH) または 30 mg/kg シタロプラム (CTP) 投与時の野生型マウス (WT) とドパミントランスポーターノックアウトマウス (KO) のプレパルス・インヒビション; KO マウスはすべてのプレパルス強度 (prepulse intensity +3dB; pp3、prepulse intensity +6dB; pp6、prepulse intensity +12dB; pp12) で WT マウスと比べ有意に%PPI が減少していた。シタロプラムは WT マウスだけでなく KO マウスにおいても%PPI に有意な影響を与えなかった。%PPI Values represent mean \pm SEM. * p <0.05, *** p <0.001 compared with WT VEH

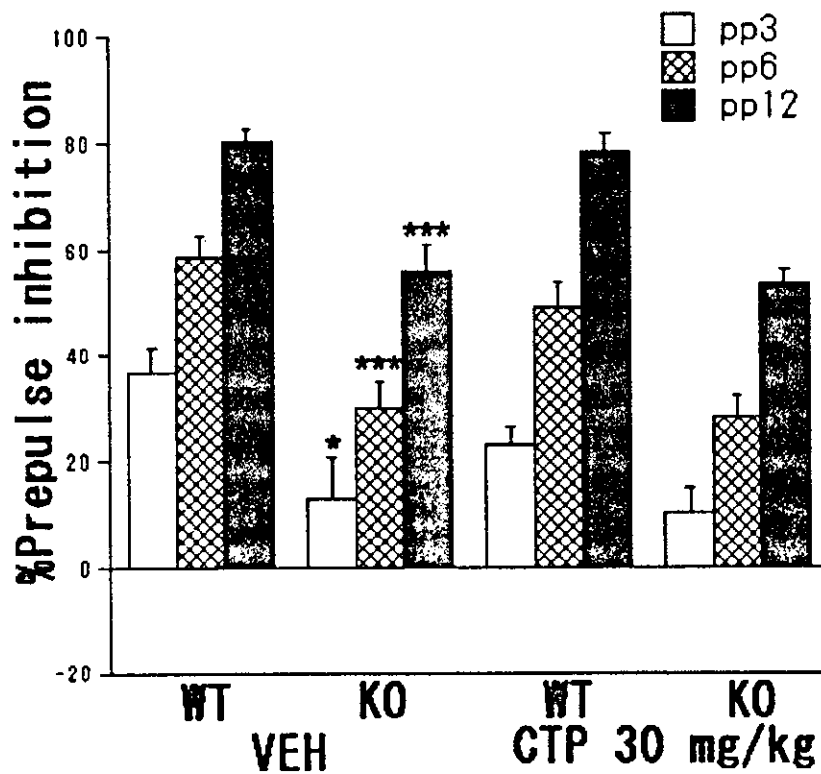


Fig. 4

生食 (VEH) または 30 mg/kg フルオキセチン (FLX) 投与時の野生型マウス (WT) とドパミントランスポーターノックアウトマウス (KO) のプレパルス・インヒビション; KO マウスはすべてのプレパルス強度 (prepulse intensity +3dB; pp3, prepulse intensity +6dB; pp6, prepulse intensity +12dB; pp12) で WT マウスと比べ有意に %PPI が減少していた。フルオキセチンは WT マウスの %PPI に有意な影響を与えなかったが、KO マウスの %PPI 障害を pp3 と pp6 において有意に改善させた。%PPI Values represent mean±SEM. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 compared with WT VEH; #p<0.05, ###p<0.001 compared with KO VEH.

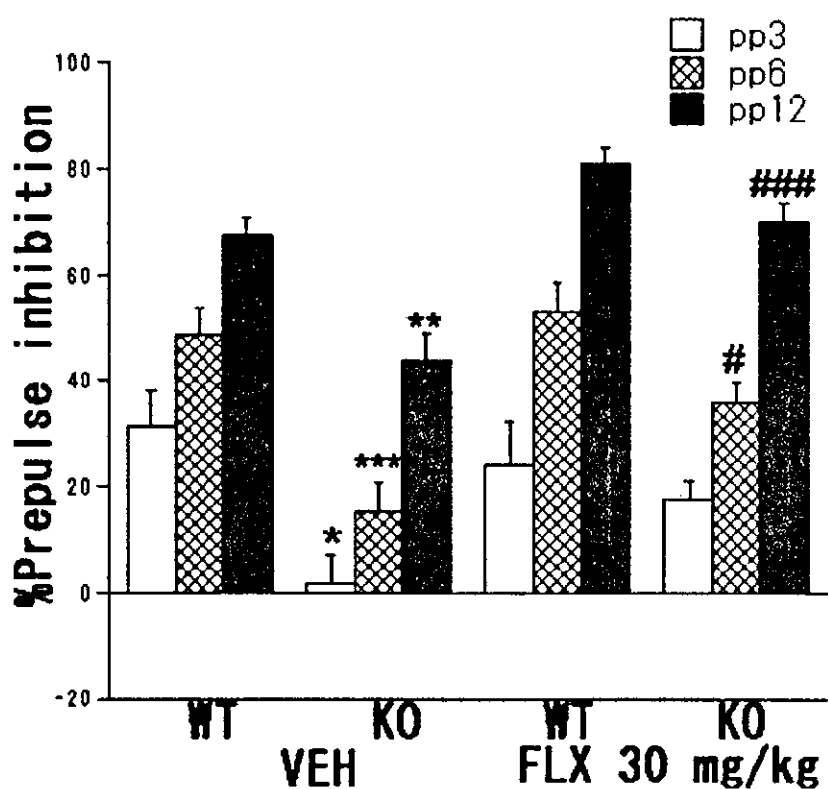


Fig. 5

生食 (VEH) または 30 mg/kg ニソキセチン (NSX) 投与時の野生型マウス (WT) とドパミントランスポーターノックアウトマウス (KO) のプレパルス・インヒビション; KO マウスはすべてのプレパルス強度 (prepulse intensity +3dB; pp3、prepulse intensity +6dB; pp6、prepulse intensity +12dB; pp12) で WT マウスと比べ有意に%PPI が減少していた。ニソキセチンは WT マウスの%PPI に有意な影響を与えなかったが、KO マウスの%PPI 障害を有意に改善させた。%PPI Values represent mean±SEM. * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ compared with WT VEH; # $p < 0.05$, ### $p < 0.001$ compared with KO VEH.

