

Regulation of methamphetamine reward by ERK1/2Elk-1 signaling pathway via the activation of dopamine receptors. Taiwan-Japan Joint Seminar (Nagoya, Japan), (2005. 8. 8).

3. その他
特になし

- 7) Nabeshima, T., Ishikawa, K., Nitta, A., Mizoguchi, H., Mohri, A., Murai, R., Miyamoto, Y., Noda, Y., Kitaichi, K. and Yamada, K.: Effects of single and repeated administration of methamphetamine or morphine on neuroglycan C gene expression in the rat brain. 8th World Congress of Biological Psychiatry (Vienna, Austria), (2005. 6. 28-7. 3).
- 8) Yamada, K., Nagai, T., Yijin, Y., and Nabeshima, T.: Regulation by tissue plasminogen activator-plasmin system of morphine reward by protease activated receptor-1. The 2006 International Narcotic Research Conference (St. Paul, Minnesota, USA), (2006.07.09-14).
- 9) Yamada, K., Ito, M., Nagai, T., Nakamichi, N., Mizoguchi, H., Kamei, H., Fukakusa, A., Takuma, K. and Nabeshima, T.: Targeting the tPA-plasmin-protease activated receptor-1 system for the treatment of nicotine dependence. 18th Japan-Korea Joint Seminar on Pharmacology (Fukui, Japan), (2006.09.23-24).
- 10) Nagai, T., Ito, M., Nakamichi, N., Kamei, H., Fukakusa, A., Nabeshima, T., Takuma, K. and Yamada, K.: Tissue plasminogen activator-plasmin system regulates rewarding effect of nicotine by activating protease activated receptor 1. 36th Annual meeting Society for Neuroscience (Atlanta, USA), (2006, 10.14-18).

(3) 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

「依存性薬物および未規制薬物による神経毒性と精神病の発現機序」3年間のまとめ

覚せい剤・麻薬による精神病の予防・治療法に関する研究

分担研究者：伊豫雅臣¹

研究協力者：張 琳¹、塚田秀夫²、橋本謙二³

(¹千葉大学大学院医学研究・院精神医学、²浜松ホトニクス株式会社・PET センター、³千葉大学社会精神保健教育研究センター・病態解析研究部門)

1. 覚せい剤投与による行動異常およびドパミン神経系の傷害に及ぼすミノサイクリンの効果

覚せい剤を乱用すると脳内のドパミン神経系が障害を受けることが知られているが、これらの障害を治療する薬剤は現在のところ無い。近年、抗生物質ミノサイクリンが、様々な神経障害のモデルに対して神経保護作用を有することが報告されている。本研究では、覚せい剤投与による行動異常および脳内ドパミン神経系の障害に及ぼすミノサイクリンの効果を調べた。

実験には7～8週齢の雄性 Balb/C マウス（日本チャールズ・リバー社）を使用した。急性の行動実験では、ミノサイクリンを前投与し、覚せい剤（3 mg/kg, SC）を投与した。逆耐性形成の実験では、ミノサイクリンを投与し30分後に、覚せい剤（3 mg/kg, SC）を投与した。この投与を1日に1回5日間行い、1週間の断薬後に、覚せい剤（1 mg/kg, SC）を投与して行動評価を行なった。ドパミン神経系の障害の実験では、覚せい剤（3 mg/kg, SC）を3時間間隔で3回投与し、覚せい剤投与3日後にマウスを断頭、あるいはかん流固定した。線条体におけるドパミンおよび代謝物 DOPAC は HPLC で測定した。ドパミントランスポーターの免疫組織化学を行なった。覚せい剤の体内動態に及ぼすミノサイクリンの効果を調べるために脳内および血液中の覚せい剤濃度を HPLC で定量した。

覚せい剤投与による過活動は、ミノサイクリン（10, 20 or 40 mg/kg）の前投与によって用量依存的に抑制した（Figure 1）。また覚せい剤の繰り返し投与による逆耐性の形成は、ミノサイクリン（40 mg/kg）の前投与によって有意に抑制された（Figure 2）。さらに覚せい剤の投与による脳内ドパミン神経系への神経障害は、ミノサイクリ

ンの前投与によって有意に抑制された（Figure 3）。また、ミノサイクリンの前投与は覚せい剤の脳内濃度および血液中濃度に影響を与えなかった。

次に、覚せい剤の繰り返し投与による逆耐性形成および脳内ドパミン神経系への神経傷害に対するミノサイクリンの治療効果（後投与の効果）を調べた。実験には7～8週齢の雄性 Balb/C マウス（日本チャールズ・リバー社）を使用した。逆耐性形成の実験では、生理食塩水あるいは覚せい剤（3 mg/kg）を1日に1回5日間投与して、1週間の断薬後、溶媒あるいはミノサイクリン（40 mg/kg）を1日1回14日間投与した。最終投与翌日あるいは2週間後に、覚せい剤（1 mg/kg）を投与して行動評価を行なった。ドパミン神経系の傷害の実験では、生理食塩水あるいは覚せい剤（3 mg/kg）を3時間間隔で3回投与し、最終投与6時間後に溶媒あるいはミノサイクリン（40 mg/kg）を投与した。この投与を1日2回（12時間間隔）7日間行なった。最終投与の翌日にかん流固定し、ドパミントランスポーターの免疫組織化学を行なった。

覚せい剤の繰り返し投与によって形成された逆耐性は、ミノサイクリン（40 mg/kg）の投与によって有意に軽減され、その効果はミノサイクリン最終投与14日後でも観察された（Figure 4）。さらに覚せい剤の繰り返し投与による脳内ドパミン神経系への傷害は、ミノサイクリンの後投与（7日間の投与）によって有意に改善された（Figure 5）。

本研究より、ミノサイクリンは覚せい剤投与によって引き起こされた逆耐性や神経傷害を治療できる可能性が示唆された。ミノサイクリンは臨床的に使用されている安全な薬剤であるため、覚

せい剤乱用による精神障害および神経傷害の治療薬として有用であると思われる。

2. MDMA投与によるセロトニンおよびドパミン神経系の傷害に及ぼすミノサイクリンの効果

MDMAを乱用すると脳内のセロトニン神経系およびドパミン神経系が傷害を受けることが知られているが、現在のところ、詳細なメカニズムは明らかにされていない。

一方、最近の研究より、MDMAの投与によって脳内のグリア細胞の一つであるミクログリアが活性化することが報告されている。またミクログリアの活性化を抑制する作用を有する抗生物質ミノサイクリンが、いろいろな神経障害に対して神経保護作用を有することが報告されている。

本研究では、MDMA投与によって引き起こされる脳内セロトニン神経および脳内ドパミン神経の傷害に及ぼすミノサイクリンの効果を調べた。

今回の実験には、7週齢の雄性 Balb/C マウス（日本チャールズ・リバー社）を使用した。

マウスにMDMA（10 mg/kg, SC）を3時間間隔で3回投与した。ミノサイクリン（40 mg/kg, IP）は、MDMA投与30分前、およびその後12時間間隔でミノサイクリンを投与し、MDMA投与3日後にマウスを断頭、あるいはかん流固定した。前頭皮質、海馬および線条体のセロトニン、ドパミンおよび代謝物（5-HIAA, DOPAC）は、HPLCで測定した。またセロトニン・トランスポーター（5-HTT）およびドパミン・トランスポーター（DAT）の免疫組織化学を行なった。さらに、ミクログリアの活性化を観察するためにCD11b免疫組織化学を同様に行なった。

MDMA（10 mg/kg x 3）の投与による前頭皮質、海馬および線条体におけるモノアミン（セロトニン、ドパミン）およびその代謝物の減少は、ミノサイクリンの前投与によって有意に抑制された（Figure 6）。さらに免疫組織化学において、MDMA投与による5-HTT、DATの密度の減少およびミクログリアの活性化は、ミノサイクリンの前投与によって有意に抑制された。

最近の報告により、MDMAの神経傷害にミクログリアの関与が指摘されている。今回の研究結果より、ミノサイクリンはMDMA投与によるミ

クログリアの活性化を抑制することにより、ミクログリア活性に対する抑制作用がミノサイクリンの作用に関与している可能性が推測される。

3.サル PET を用いた覚せい剤誘発ドパミン神経傷害に対するミノサイクリンの効果

サルを用いたPET研究より、覚せい剤の繰り返し投与は、サル脳内ドパミン神経系を傷害することが判った。すなわち、後シナプスに存在するドパミンD1受容体の密度は変化しないが、前シナプスの終末に存在するDATは覚せい剤の投与によって顕著に減少することが判った。ミノサイクリンの前投与および引き続きの投与は、覚せい剤投与によるDATの減少を有意に抑制することが出来た。さらに興味深いことにミノサイクリンは、覚せい剤投与後に投与してもDAT減少を抑制することが出来た（Figure 7）。このように、ミノサイクリンは覚せい剤投与後に投与しても治療効果があることより、覚せい剤精神病患者の治療薬としても期待される。

以上の結果より、ミノサイクリンは臨床的に使用されている安全な薬剤（抗生物質）であるため、覚せい剤乱用による精神障害および神経障害の予防薬・治療薬として有用であると思われる。

【研究業績】

(1) 論文発表

1. Itoh, K., Hashimoto, K., Kumakiri, C., Shimizu, E. and Iyo, M. (2004) Association between brain-derived neurotrophic factor 196 G/A polymorphism and personality traits in healthy subjects. *Am. J. Med. Genet.* 124B, 61-63.
2. Hashimoto, K., Fukushima, T., Shimizu, E., Okada, S., Komatsu, N., Okamura, N., Koike K., Koizumi, H., Kumakiri, C., Imai, K. and Iyo, M. (2004) Possible role of D-serine in the pathophysiology of Alzheimer's disease. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 28, 385-388.
3. Fujisaki, M., Hashimoto, K., Iyo, M. and Chiba, T. (2004) Role of amygdalo-hippocampal transition area in the fear expression: evaluation by behavior and immediate early gene expression. *Neuroscience* 124, 247-260.
4. Okamura, N., Hashimoto, K., Shimizu, E., Kumakiri, C., Komatsu, N. and Iyo, M. (2004)

- Adenosine A₁ receptor agonists block the neuropathological changes in rat retrosplenial cortex after administration of the NMDA receptor antagonist dizocilpine. *Neuropsychopharmacol.* 29, 544-550.
5. 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. (2004) Association between the glutathione S-transferase M1 gene deletion and female methamphetamine abusers. *Am. J. Med. Genet.* 126B, 43-45.
 8. Shimizu, E., Hashimoto, K. and Iyo, M. (2004) Ethnic difference of the BDNF 196G/A (val66met) polymorphism frequencies: the possibility to explain ethnic mental traits. *Am. J. Med. Genet.* 126B, 122-123.
 9. Koike, K., Hashimoto, K., Okamura, N., Ohgake, S., Shimizu, E., Koizumi, H., Komatsu, N. and Iyo, M. (2004) Decrease of cell proliferation in the dentate gyrus of hippocampus of alpha-7 nicotinic receptor heterozygous mice. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 28, 517-520.
 10. Koizumi, H., Hashimoto, K., Itoh, K., Nakazato, M., Shimizu, E., Ohgake, S., Koike, K., Okamura, N., Matsushita, S., Suzuki, K., Murayama, M., Higuchi, S. and Iyo, M. (2004) Association between the brain-derived neurotrophic factor 196G/A polymorphism and eating disorders. *Am. J. Med. Genet.* 127B, 125-127.
 11. Yanahashi, S., Hashimoto, K., Hattori, K., Yuasa, S. and Iyo, M. (2004) Role of NMDA receptor subtypes in the induction of catalepsy and increase in Fos protein expression after administration of haloperidol. *Brain Res.* 1011, 84-93.
 12. Hashimoto, K., Shimizu, E. and Iyo, M. (2004) Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Res. Rev.* 45, 104-114.
 13. Hashimoto, K., Okamura, N., Shimizu, E. and Iyo, M. (2004) Glutamate hypothesis of schizophrenia and approach for possible therapeutic drugs. *Curr. Med. Chem. - CNS Agents* 4, 147-154.
 14. Shimizu, E., Hashimoto, K., Kobayashi, K., Mitsumori, M., Ohgake, S., Koizumi, H., Okamura, N., Koike, K., Kumakiri, C., Nakazato, M., Komatsu, N. and Iyo, M. (2004) Lack of association between angiotensin I-converting enzyme (ACE) insertion (I)/deletion (D) gene functional polymorphism and panic disorder. *Neurosci. Lett.* 363, 81-83.
 15. Fukami, G., Hashimoto, K., Koike, K., Okamura, N., Shimizu, E. and Iyo, M. (2004) Effect of antioxidant N-acetyl-L-cysteine on behavioral changes and neurotoxicity in rats after administration of methamphetamine. *Brain Res.* 1016, 90-95.
 16. Hashimoto, K., Tsukada, H., Nishiyama, S., Fukumoto, D., Kakiuchi, T., Shimizu, E. and Iyo, M. (2004) Protective effects of N-acetyl-L-cysteine on the reduction of dopamine transporters in striatum of monkeys treated with methamphetamine. *Neuropsychopharmacology* 29, 2018-2023.
 17. Shimizu, E., Otsuka, A., Hashimoto, K. and Iyo, M. (2004) Blepharospasm associated with olanzapine: a case report. *Eur. Psychiatry* 19, 389.
 18. Kubota, O., Hattori, K., Hashimoto, K., Yagi, T., Sato, T., Iyo, M. and Yuasa, S. (2004) Auditory-conditioned-fear-dependent c-Fos expression is altered in the emotion-related brain structures of Fyn-deficient mice. *Mol. Brain Res.* 130, 149-160.
 19. Nakazato, M., Hashimoto, K., Shiina, A., Koizumi, H., Mitsumori, M., Imai, M., Shimizu, E. and Iyo, M. (2004) No changes in serum ghrelin levels in female patients with bulimia nervosa. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 28, 1181-1184.
 20. 清水栄司、橋本謙二、伊豫雅臣 (2004) うつ病とBDNF (脳由来神経栄養因子). *日本神経精神薬理学雑誌* 24 : 147-150.
 21. 橋本謙二、伊豫雅臣 (2004) 統合失調症の仮説とそのモデル検証. *海馬障害モデル. 分子*

精神医学 4: 238-241.

22. 藤崎美久、清水栄司、橋本謙二、伊豫雅臣 (2004) 恐怖条件付けにおける扁桃体海馬移行領域の役割. 生体の科学 55: 590-597.
23. Itoh, K., Hashimoto, K., Shimizu, E., Sekine, Y., Ozaki, N., Inada, T., Harano, M., Iwata, N., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Nakata, K., Ujike, H. and Iyo, M. (2005) Association study of the brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and methamphetamine abusers in Japan. *Am. J. Med. Genet.* 132B, 70-73.
24. Okamoto, H., Shimizu, E., Ozawa, K., Hashimoto, K. and Iyo, M. (2005) Lithium augmentation in milnacipran-refractory depression for the prevention of relapse following electroconvulsive therapy. *Aust. N.Z. J. Psychiatry* 39, 108.
25. Hashimoto, K., Engberg, G., Shimizu, E., Nordin, C., Lindstrom, L.H. and Iyo, M. (2005) Elevated glutamine/glutamate ratio in cerebrospinal fluid of first episode and drug naive schizophrenic patients. *BMC Psychiatry* 5, 6.
26. Koike, K., Hashimoto, K., Fukami, G., Okamura, N., Zhang, L., Ohgake, S., Koizumi, H., Matsuzawa, D., Kawamura, N., Shimizu, E. and Iyo, M. (2005) The immunophilin ligand FK506 protects against methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity in mouse striatum. *Neuropharmacology* 48, 391-397.
27. 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. and Iyo, M. (2005) A functional glutathione-S-transferase P1 polymorphism is associated with methamphetamine-induced psychosis in Japanese population. *Am. J. Med. Genet.* 135B, 5-9.
28. Koizumi, H., Hashimoto, K., Shimizu, E., Iyo, M., Mashimo, Y. and Hata, A. (2005) Further analysis of microsatellite in the BDNF gene. *Am. J. Med. Genet.* 135B, 103.
29. Hashimoto, K., Koizumi, H., Nakazato, M., Shimizu, E. and Iyo, M. (2005) Role of brain-derived neurotrophic factor in eating disorders: Recent findings and its pathophysiological implications. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 29, 499-504.
30. Salama, R.H., Muramatsu, H., Shimizu, E., Hashimoto, K., Ohgake, S., Watanabe, H., Komatsu, N., Okamura, N., Koike, K., Shinoda, N., Okada, S., Iyo, M. and Muramatsu, T. (2005) Increased midline levels in sera from patients with Alzheimer's disease. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 29, 611-616.
31. Hashimoto, K., Shimizu, E. and Iyo, M. (2005) Dysfunction of glia-neuron communication in pathophysiology of schizophrenia. *Curr. Psychiatry Rev.* 1, 151-163.
32. Koike, K., Hashimoto, K., Takai, N., Shimizu, E., Komatsu, N., Watanabe, H., Nakazato, M., Okamura, N., Stevens, K.E., Freedman, R. and Iyo, M. (2005) Tropicisetron improves deficits in auditory P50 suppression in schizophrenia. *Schizophrenia Res.* 76, 67-72.
33. Yamada, K., Ohnishi, T., Hashimoto, K., Ohba, H., Iwayama-Shigeno, Y., Takao, H., Toyota, T., Minabe, Y., Nakamura, K., Shimizu, E., Itokawa, M., Mori, N., Iyo, M. and Yoshikawa, T. (2005) Identification of multiple serine racemase (SRR) mRNA isoforms and genetic analyses of SRR and DAO in schizophrenia and D-serine levels. *Biol. Psychiatry* 57, 1493-1503.
34. Kobayashi, K., Shimizu, E., Hashimoto, K., Koizumi, H., Ohgake, S., Okamura, N., Koike, K., Matsuzawa, D., Nakazato, M. and Iyo, M. (2005) Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients with panic disorder: as a biological predictor of response to group cognitive behavioural therapy. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 29, 658-663.
35. Shimizu, E., Hashimoto, K., Itoh, K., Kobayashi, K., Mitsumori, M., Koizumi, H., Ohgake, S., Okamura, N., Koike, K., Matsuzawa, D., Kumakiri, C., Nakazato, M., Komatsu, N. and Iyo, M. (2005) No association of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphisms with panic disorder. *Prog.*

- Neuropharmacol. Biol. Psychiatry 29, 708-712.
36. Hashimoto, K., Engberg, G., Shimizu, E., Nordin, C., Lindstrom, L.H. and Iyo, M. (2005) Reduced D-serine to total serine ratio in the cerebrospinal fluid of drug naive schizophrenic patients. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 29, 767-769.
37. Matsuzawa, D., Hashimoto, K., Shimizu, E., Fujisaki, M. and Iyo, M. (2005) Functional polymorphism of the glutathione peroxidase 1 gene is associated with personality traits in healthy subjects. *Neuropsychobiology* 52, 68-70.
38. 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. and Iyo, M. (2005) Functional polymorphism of the NQO2 gene is associated with methamphetamine psychosis. *Addiction Biol.* 10, 145-148.
39. Hashimoto, K., Shimizu, E., Komatsu, N., Watanabe, H., Shinoda, N., Nakazato, M., Kumakiri, C., Okada, S., Takei, N. and Iyo, M. (2005) No changes in serum epidermal growth factor levels in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 135, 257-260.
40. Hashimoto, K., Koike, K., Shimizu, E. and Iyo, M. (2005) $\alpha 7$ Nicotinic receptor agonists as potential therapeutic drugs for schizophrenia. *Curr. Med. Chem. - CNS Agents* 5, 171-184.
41. Hashimoto, K., Fujita, Y., Shimizu, E. and Iyo, M. (2005) Phencyclidine-induced cognitive deficits in mice are improved by subsequent subchronic administration of clozapine, but not haloperidol. *Eur. J. Pharmacol.* 519, 114-117.
42. Hashimoto, K., Iyo, M., Freedman, R. and Stevens, K.E. (2005) Tropisetron improves deficient inhibitory auditory processing in DBA/2 mice: role of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors. *Psychopharmacol.* 183, 13-19.
43. Shimizu, E., Hashimoto, K., Ohgake, S., Koizumi, H., Okamura, N., Koike, K., Fujisaki, M. and Iyo, M. (2006) Association between angiotensin I-converting enzyme insertion/deletion gene functional polymorphism and novelty seeking personality in healthy females. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 30, 99-103.
44. Iwayama, Y., Hashimoto, K., Nakajima, M., Toyota, T., Yamada, K., Shimizu, E., Itokawa, M., Hoshika, A., Iyo, M. and Yoshikawa, T. (2006) Analysis of correlation between serum D-serine levels and functional promoter polymorphisms of GRIN2A and GRIN2B genes. *Neurosci. Lett.* 394, 101-104.
45. Ozawa, K., Hashimoto, K., Kishimoto, T., Shimizu, E., Ishikura, H. and Iyo, M. (2006) Immune activation during pregnancy in mice leads to dopaminergic hyperfunction and cognitive impairment in the offspring: a neurodevelopmental animal model of schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 59, 546-554.
46. Zhang, L., Kitaichi, K., Fujimoto, Y., Nakayama, H., Shimizu, E., Iyo, M. and Hashimoto, K. (2006) Protective effects of minocycline on behavioral changes and neurotoxicity in mice after administration of methamphetamine. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 30, 1381-1393.
47. Nakazato, M., Hashimoto, K., Yoshimura, K., Hashimoto, T., Shimizu, E. and Iyo, M. (2006) No change between the serum brain-derived neurotrophic factor in female patients with anorexia nervosa before and after partial weight recovery. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 30, 1117-1121.
48. Tatsumi, R., Fujio, M., Takanashi, S., Numata, A., Katayama, J., Satoh, H., Shiigi, Y., Maeda, J., Kuriyama, M., Horikawa, T., Murozono, T., Hashimoto, K. and Tanaka, H. (2006) (R)-3'-(3-Methylbenzo[b]thiophen-5-yl)spiro[1-azabicyclo[2,2,2]octane-3,5'-oxazolidin]-2'-one, a novel and potent $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist displays cognitive enhancing properties. *J. Med. Chem.* 49, 4374-4383.
49. Zhang, L., Shirayama, Y., Shimizu, E., Iyo, M. and Hashimoto, K. (2006) Protective effects of

- minocycline on 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced neurotoxicity in serotonergic and dopaminergic neurons of mouse brain. *Eur. J. Pharmacol.* 544, 1-9.
50. Shinohe, A., Hashimoto, K., Nakamura, K., Tsujii, M., Iwata, Y., Tsuchiya, K.J., Sekine, Y., Suda, S., Suzuki, K., Sugihara, G., Matsuzaki, H., Minabe, Y., Sugiyama, T., Kawai, M., Iyo, M., Takei, N. and Mori N. (2006) Increased serum levels of glutamate in adult patients with autism. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 30, 1472-1477.
 51. Hashimoto, K., Iwata, Y., Nakamura, K., Tsujii, M., Tsuchiya, K.J., Sekine, Y., Suzuki, K., Minabe, Y., Takei, N., Iyo, M. and Mori N. (2006) Reduced serum levels of brain-derived neurotrophic factor in adult male patients with autism. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 30, 1529-1531.
 52. Koizumi, H., Hashimoto, K., and Iyo, M. (2006) Dietary restriction changes behaviors in brain-derived neurotrophic factor heterozygous mice: role of serotonergic system. *Eur. J. Neurosci.* 24, 2335-2344.
 53. Hashimoto, K., Fujita, Y., Ishima, T., Hagiwara, H. and Iyo, M. (2006) Phencyclidine-induced cognitive deficits in mice are improved by subsequent subchronic administration of tropisetron: Role of $\alpha 7$ nicotinic receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 553, 191-195.
 54. 橋本謙二、伊豫雅臣 (2006) グルタミン酸受容体拮抗薬の神経保護作用:mGluR Group II 作動薬の神経保護作用. *Clinical Neuroscience* 24 (2): 197-199.
 55. 橋本謙二、藤田有子、伊豫雅臣 (2006) Phencyclidine投与によるマウスの認知機能障害はfluvoxamineの亜慢性投与によって改善される:シグマ-1受容体の役割. *臨床精神薬理* 9: 2359-2370.
 56. Shimizu, E., Hashimoto, K., Ochi, S., Fukami, G., Fujisaki, M., Okamura, N., Koike, K., Watanabe, H., Nakazato, M., Shinoda, N., Komatsu, N., Morita, F. and Iyo, M. (2007) Posterior cingulate metabolite changes may reflect cognitive deficits in schizophrenia, more than the left and right medial temporal lobes: a proton magnetic resonance spectroscopy investigation. *J. Psychiatry Res.* 41, 49-56.
 57. Nakajima, M., Hattori, E., Yamada, K., Iwayama, Y., Toyota, T., Iwata, Y., Tsuchiya, K.J., Sugihara, G., Hashimoto, K., Watanabe, H., Iyo, M., Hoshika, A. and Yoshikawa, T. (2007) Association and synergistic interaction between promoter variants of the DRD4 gene in Japanese schizophrenics. *J. Hum. Genet.* 52, 86-91.
 58. Okada, K., Hashimoto, K., Iwata, Y., Nakamura, K., Tsujii, M., Tsuchiya, K.J., Sekine, Y., Suda, S., Suzuki, K., Sugihara, G., Matsuzaki, H., Minabe, Y., Sugiyama, T., Kawai, M., Takei, N., and Mori N. (2007) Decreased serum levels of transforming growth factor- $\beta 1$ in adult patients with autism. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 31, 187-190.
 59. Shimizu, E., Watanabe, H., Kojima, T., Hagiwara, H., Fujisaki, M., Miyatake, R., Hashimoto, K. and Iyo, M. (2007) Combined intoxication with methylone and 5-MeO-MIPT. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 31, 288-291.
 60. Fukushima, T., Mitsuhashi, S., Tomiya, M., Iyo, M., Hashimoto, K. and Toyooka, T. (2007) Determination of kynurenic acid in human serum and its correlation with the concentration of certain amino acids. *Clin. Chim. Acta.* 377, 174-178.
 61. Hashimoto, K., Fujita, Y. and Iyo, M. (2007) Phencyclidine-induced cognitive deficits in mice are improved by subsequent subchronic administration of fluvoxamine: Role of sigma-1 receptors. *Neuropsychopharmacology* in press.
 62. Hashimoto, K., Tsukada, H., Nishiyama, S., Fukumoto, D., Kakiuchi, T. and Iyo, M. (2007) Protective effects of minocycline on the reduction of dopamine transporters in the striatum after administration of methamphetamine: A PET study in conscious monkeys. *Biol. Psychiatry* in press.
 63. Zhang, L., Shirayama, Y., Iyo, M. and

- Hashimoto, K. (2007) Minocycline attenuates hyperlocomotion and prepulse inhibition deficits in mice after administration of the NMDA receptor antagonist dizocilpine. *Neuropsychopharmacology* in press.
64. Tsuchiya, K., Hashimoto, K., Iwata, Y., Tsujii, M., Sekine, Y., Sugihara, G., Matsuzaki, H., Suda, S., Kawai, M., Nakamura, K., Minabe, Y., Yagi, A., Iyo, M., Takei, N. and Mori N. (2007) Decreased serum levels of PECAM-1 in subjects with high-functioning autism: a negative correlation with head circumference at birth. *Biol. Psychiatry* in press.
 65. Matsuzawa, D., Hashimoto, K., Miyatake, R., Shirayama, Y., Shimizu, E., Maeda, K., Suzuki, Y., Mashimo, Y., Sekine, Y., Inada, T., Ozaki, N., Iwata, N., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Hata, A., Sawa, A. and Iyo, M. (2007) Identification of functional polymorphisms in the promoter region of the human PICK1 gene and their association with methamphetamine psychosis. *Am. J. Psychiatry* in press.
- (2) 学会発表
1. Matsuzawa, D., Hashimoto, K., Shimizu, E., Maeda, K., Mashimo, Y., Hashimoto, T., Sekine, Y., Inada, T., Ozaki, N., Iwata, N., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Hata, A., Sawa, A. and Iyo, M. (2004) Association between PICK1 gene polymorphisms and methamphetamine-induced psychosis in Japanese population. The 34th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA. October 23-27, 2004.
 2. Ohgake, S., Hashimoto, K., Shimizu, E., Sekine, Y., Inada, T., Ozaki, N., Iwata, N., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H. and Iyo, M. (2004) Association study between polymorphisms of NQO genes and methamphetamine abuse. The 34th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA. October 23-27, 2004.
 3. Shimizu, E., Hashimoto, K., Fukami, G., Fujisaki, Y., Koike, K., Okamura, N., Ohgake, S., Koizumi, H., Matsuzawa, D., Watanabe, H., Nakazato, M., Shinoda, N., Komatsu, N. and Iyo, M. (2004) Posterior cingulate cortex metabolite changes may reflect episodic memory dysfunction in schizophrenia, more than the medial temporal lobes. The 34th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA. October 23-27, 2004.
 4. Hashimoto, K., Engberg, G., Shimizu, E., Nordin, C., Lindstrom, L.H. and Iyo, M. (2004) Abnormality of glutamate-glutamine cycle in the drug naive schizophrenic patients. The 34th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA. October 23-27, 2004.
 5. Koizumi, H., Hashimoto, K., Nakazato, M., Shimizu, E., Mashimo, Y., Matsushita, S., Suzuki, K., Murayama, M., Hata, A., Higuchi, S. and Iyo, M. (2004) Association study between polymorphisms for BDNF, TrkB, p75NTR, MMP-7 genes and eating disorders. The 34th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA. October 23-27, 2004.
 6. 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. and Iyo, M. (2004) A functional glutathione-S-transferase P1 polymorphism is associated with methamphetamine-induced psychosis in Japanese population. The 34th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA. October 23-27, 2004.
 7. 藤崎美久、橋本謙二、伊豫雅臣 (2004) ラットの心理的ストレスに対する扁桃体海馬以降領域の役割: 行動と最初期発現遺伝子による評価. 第 31 回日本脳科学会
 8. 清水栄司、橋本謙二、小林圭介、三森真実、大掛真太郎、小泉裕紀、岡村斉恵、小池香、熊切力、中里道子、小松尚也、伊豫雅臣 (2004) アンギオテンシン変換酵素 (ACE) 遺伝子多型とパニック障害の関連. 第 34 回日本神経精神薬理学会・第 26 回日本生物学的精神医学会合同年会
 9. 小池香、橋本謙二、岡村斉恵、大掛真太郎、小泉裕紀、清水栄司、小松尚也、伊豫雅臣 (2004) $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容

- 体遺伝子改変マウスの海馬における細胞増殖. 第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会
10. 岡村斉恵、橋本謙二、清水栄司、小池香、大掛真太郎、小泉裕紀、熊切力、小松尚也、伊豫雅臣 (2004) Dizocilpineによるラット後部帯状回の病理学的変化に対する代謝型グルタミン酸受容体作動薬の保護的効果. 第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会
 11. 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、原野睦生、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 (2004) BDNF遺伝子と覚醒剤乱用者の関連研究. 第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会
 12. 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、原野睦生、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 (2004) NQO遺伝子多型と覚醒剤乱用との関連研究. 第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会
 13. 小泉裕紀、橋本謙二、熊切力、清水栄司、関根吉統、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、武井教使、伊豫雅臣 (2004) グルタチオンSトランスフェラーゼM1 (GST M1) 遺伝子欠損と覚醒剤乱用者の関連研究. 第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会
 14. 橋本謙二、伊藤加奈子、熊切力、清水栄司、伊豫雅臣 (2004) 性格とBDNF遺伝子との関連. 第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会
 15. 大掛真太郎、清水栄司、橋本謙二、岡村斉恵、小池香、小泉裕紀、村松喬、村松寿子、伊豫雅臣 (2004) ミッドカインノックアウトマウスにおけるメタンフェタミン投与後移所運動活性促進の減少とドーパミンの低下. 第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会
 16. 橋本謙二、塚田秀夫、西山新吾、福元大、垣内岳春、清水栄司、伊豫雅臣 (2004) 覚せい剤投与によるドーパミン神経障害における抗酸化物質NアセチルL-システインの効果. 第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会
 17. 小池香、橋本謙二、深見悟郎、岡村斉恵、張淋、大掛真太郎、小泉裕紀、松澤大輔、川村則行、清水栄司、伊豫雅臣 (2004) マウス線条体におけるMethamphetamineによるドーパミン神経毒性に対するFK506の保護. 第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会
 18. 小泉裕紀、橋本謙二、伊藤加奈子、中里道子、清水栄司、岡村斉恵、小池香、大掛真太郎、松下幸生、鈴木健二、村山昌暢、樋口進、伊豫雅臣 (2004) 脳由来神経栄養因子 (BDNF) 遺伝子多型と摂食障害の関連研究. 第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会
 19. Hashimoto, K., Hikida, T., Sawa, A. and Iyo, M. (2005) Levels of D-serine, L-serine, glutamate, glutamine, and glycine in postmortem brain of schizophrenia, bipolar disorder and major depression. The 35th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, USA. November 12-16, 2005.
 20. Okamura, N., Reinscheid, R.K., Civelli, O., Ohgake, S., Iyo, M. and Hashimoto, K. (2005) Protective effect of neuropeptide S on dizocilpine-induced psychosis and neurotoxicity. The 35th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, USA. November 12-16, 2005.
 21. Matsuzawa, D., Hashimoto, K., Shimizu, E., Maeda, K., Suzuki, Y., Mashimo, Y., Sekine, Y., Inada, T., Ozaki, N., Iwata, N., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Hata, A., Sawa, A. and Iyo, M. (2005) Haplotype analysis of PICK1 gene polymorphisms and association with methamphetamine abusers in Japanese subjects. The 35th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, USA. November 12-16, 2005.
 22. Zhang, L., Hashimoto, K., Shimizu, E. and Iyo, M. (2005) Protective effect of minocycline on

- behavioral changes and neurotoxicity in mice after administration of methamphetamine. The 35th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, USA. November 12-16, 2005.
23. Stevens, K.E., Iyo, M., Freedman, R. and Hashimoto, K. (2005) Tropisetron, a 5-HT₃ receptor antagonist and α 7 nicotinic receptor agonist, improves sensory inhibition in DBA/2 mice. The 35th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, USA. November 12-16, 2005.
 24. Ohgake, S., Shimizu, E., Hashimoto, K., Okamura, N., Koike, K., Koizumi, H., Muramatsu, H., Muramatsu, T. and Iyo, M. (2005) Abnormal sensory motor gating and social interaction in midkine-deficient mice and the effects of antipsychotic treatment. The 35th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, USA. November 12-16, 2005.
 25. 張 琳、橋本謙二、清水英司、伊豫雅臣 (2005) 覚醒剤による行動異常およびドパミン神経系の障害におけるミノサイクリンの効果. 第 3 2 回日本脳科学会
 26. 橋本佐、橋本謙二、松澤大輔、清水栄司、関根吉統、稲田俊也、尾崎紀夫、岩田仲生、原野睦生、小宮山徳太郎、山田光彦、曾良一郎、氏家寛、伊豫雅臣 (2005) 覚醒剤精神病と Glutathione S-transferase P1 機能的遺伝子多型との関連について. 第 3 2 回日本脳科学会
 27. 小池香、橋本謙二、高井信幸、清水栄司、小松尚也、渡邊博幸、中里道子、岡村斉恵、Karen E. Stevens, Robert Freedman, 伊豫雅臣 (2005) 統合失調症の聴覚誘発電位P50の抑制障害に対するトロピセトロンの効果. 第 3 2 回日本脳科学会
 28. 橋本謙二、山田和男、大西哲生、大羽尚子、茂野佳美、鷹尾 瞳、豊田倫子、三辺義雄、中村和彦、清水栄司、糸川昌成、森 則夫、吉川武男、伊豫雅臣 (2005) 統合失調症患者におけるセリンラセマーゼ遺伝子の解析. 第 3 5 回日本神経精神薬理学会・第 2 7 回日本生物学的精神医学会合同年会
 29. 小池香、橋本謙二、高井信幸、清水栄司、小松尚也、渡邊博幸、中里道子、岡村斉恵、Karen Stevens, Robert Freedman, 伊豫雅臣 (2005) 統合失調症の聴覚誘発電位P50の抑制障害に対するトロピセトロンの効果. 第 3 5 回日本神経精神薬理学会・第 2 7 回日本生物学的精神医学会合同年会
 30. 大掛真太郎、清水栄司、橋本謙二、岡村斉恵、小池 香、小泉裕紀、松澤大輔、橋本 佐、張 琳、伊豫雅臣 (2005) ミッドカイン遺伝子多型と統合失調症との関連研究. 第 3 5 回日本神経精神薬理学会・第 2 7 回日本生物学的精神医学会合同年会
 31. 橋本謙二、藤田有子、小池 香、清水栄司、伊豫雅臣 (2005) PCP誘発認知機能障害におけるフルボキサミンの改善作用：シグマ-1 受容体の関与. 第 3 5 回日本神経精神薬理学会・第 2 7 回日本生物学的精神医学会合同年会
 32. 小澤公良、橋本謙二、清水栄司、伊豫雅臣、岸本 充、石倉 浩 (2005) 妊娠マウスにおける免疫活性化が仔の神経発達に与える影響. 第 3 5 回日本神経精神薬理学会・第 2 7 回日本生物学的精神医学会合同年会
 33. 清水栄司、Ragaa salama H. M., 村松寿子、橋本謙二、大掛真太郎、渡邊博幸、小松尚也、岡村斉恵、小池 香、篠田直之、岡田真一、伊豫雅臣、村松 喬 (2005) アルツハイマー病患者における血清ミッドカインの上昇. 第 3 5 回日本神経精神薬理学会・第 2 7 回日本生物学的精神医学会合同年会
 34. 橋本佐、橋本謙二、松澤大輔、清水栄司、関根吉統、稲田俊也、尾崎紀夫、岩田仲生、原野睦生、小宮山徳太郎、山田光彦、曾良一郎、氏家寛、伊豫雅臣 (2005) 覚醒剤精神病と Glutathione S-transferase T1 (GSTT1) 遺伝子多型との関連について. 第35回日本神経精神薬理学会・第 2 7 回日本生物学的精神医学会合同年会
 35. 深見悟郎、橋本佐、清水栄司、伊豫雅臣、橋本謙二 (2005) EtizolamおよびEthyl loflazepate が事象関連電位P300に及ぼす影響. 第17回日本アルコール精神医学会
 36. 清水栄司、成田 都、渡邊博幸、小島 尚、宮武亮輔、藤崎美久、橋本謙二、伊豫雅臣 (2005) methylone急性中毒：脱法ドラッグ

- 単回使用により、一過性緊張状態を呈した一例。第17回日本アルコール精神医学会
37. Okamura, N., Reinscheid, R.K., Civelli, O., Ohgake, S., Iyo, M. and Hashimoto, K. (2006) Protective effect of neuropeptide S on dizocilpine-induced psychosis and neurotoxicity. Sixth International Congress of Neuroendocrinology, Pittsburgh, Pennsylvania, June 19-22, 2006.
 38. Hashimoto, K., Fujita, Y., Ishima, T., Chaki, S., and Iyo, M. (2006) Phencyclidine-induced cognitive deficits are ameliorated by subsequent subchronic administration of glycine transporter-1 inhibitor and D-serine. The 36th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Atlanta, GA, USA. October 14-18, 2006.
 39. Zhang, L., Shirayama, Y., Iyo, M. and Hashimoto, K., (2006) Minocycline attenuates hyperactivity and prepulse inhibition deficits in mice after administration of NMDA receptor antagonist dizocilpine. The 36th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Atlanta, GA, USA. October 14-18, 2006.
 40. Ohgake, S., Shimizu, E., Kohno, M., Okamura, N., Miyatake, R., Matsuzawa, D., Muramatsu, H., Muramatsu, T., Hashimoto, K. and Iyo, M. (2006) The striatal phosphorylation of ERK was chronically activated and was not induced by methamphetamine treatment in midline knock-out mice. The 36th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Atlanta, GA, USA. October 14-18, 2006.
 41. Hagiwara, H., Iyo, M. and Hashimoto, K., (2006) Protective effect of mephramycin on neurotoxicity in mice after repeated administration of methamphetamine. The 36th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Atlanta, GA, USA. October 14-18, 2006.
 42. Hashimoto, T., Shimizu, E., Koike, K., Hashimoto, K. and Iyo, M. (2006) Deficits in auditory P50 suppression in obsessive-compulsive disorder. The 36th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Atlanta, GA, USA. October 14-18, 2006.
 43. Okamura, N., Hashimoto, K., Shimizu, E., Iyo, M., and Reinscheid, R. (2006) Association study between Asn107Ile polymorphism of neuropeptide S receptor and psychiatric disorders in Japanese patients. The 36th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Atlanta, GA, USA. October 14-18, 2006.
 44. Matsuzawa, D., Hashimoto, K., Miyatake, R., Shirayama, Y., Shimizu, E., Maeda, K., Suzuki, Y., Mashimo, Y., Sekine, Y., Inada, T., Ozaki, N., Iwata, N., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Hata, A., Sawa, A. and Iyo, M. (2006) PICK1 polymorphisms and association with methamphetamine psychosis. The 36th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Atlanta, GA, USA. October 14-18, 2006.
 45. Ishikawa, M., Ishiwata, K., Ishii, K., Kimura, Y., Sakata, M., Naganawa, M., Oda, K., Fujisaki, M., Shimizu, E., Iyo, M. and Hashimoto, K. (2006) High occupancy of sigma-1 receptors in human brain after administration of fluvoxamine: A PET study using [¹¹C]SA4503. The 36th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Atlanta, GA, USA. October 14-18, 2006.
 46. 清水栄司、大掛真太郎、橋本謙二、岡村斉恵、小池 香、小泉裕紀、萩原裕子、藤崎美久、村松寿子、村松 喬、伊豫雅臣 (2006) Impairments in the dopaminergic system, sensorymotor gating, and social behavior in adult midline knock-out mice. 第33回日本脳科学会
 47. 金原信久、清水栄司、浅香琢也、須山 章、宮武良輔、伊豫雅臣、藤崎美久、橋本謙二、内田佳孝、阿部哲也、山中浩嗣、澁谷孝之、林 偉明、浅野 誠 (2006) 3D-SSP-SPECT による統合失調症患者の帯状前頭移行皮質 (CFTC) と背外側前頭前野 (DLPFC) の脳血流低下. 第33回日本脳科学会
 48. 萩原裕子、橋本謙二、伊豫雅臣 (2006) 覚せい剤投与によるドパミン神経障害に対する mephramycin の効果. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学学会大会・合同年会
 49. Shimizu E, Ohgake S, Kohno M, Okamura N,

- Koike K, Koizumi H, Matsuzawa D, Miyatake R, Hagiwara H, Fujisaki M, Muramatsu H, Muramatsu T, Hashimoto K, Iyo M. (2006) Impairments in the dopaminergic system, PPI. Social behavior and ERK signaling in midline (-/-) mice. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学学会大会・合同年会
50. Kanahara N, Shimizu E, Abe T, Asaka T, Miyatake R, Fujisaki M, Shirayama Y, Iyo M, Hashimoto K, Uchida Y, Yamanaka K, Shibuya T, Hayashi H, Asano M. (2006) Decreased rCBF of CFTC and DLPFC in schizophrenia, a study with 3D-SSP-SPECT. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学学会大会・合同年会
51. 橋本 佐、清水栄司、橋本謙二、小池香、織田泰寛、鈴木智崇、深見悟郎、宮武良輔、篠田直之、藤崎美久、白山幸彦、伊豫雅臣 (2006) 強迫性障害における聴覚誘発電位P50抑制障害. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学学会大会・合同年会
52. 四戸敦子、橋本謙二、中村和彦、辻井正次、岩田泰秀、松崎秀夫、杉山登志郎、伊豫雅臣、武井教使、森則夫 (2006) 成人自閉症患者における血清グルタミン酸レベルの増加. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学学会大会・合同年会
53. 深見悟郎、白山幸彦、橋本 佐、伊豫雅臣、橋本謙二 (2006) EtizolamおよびEthyl loflazepateが事象関連電位P300に及ぼす影響. 第18回日本アルコール精神医学会・第9回ニコチン・薬物依存研究フォーラム・平成18年度合同学術総会
54. 萩原裕子、伊豫雅臣、橋本謙二 (2006) 覚せい剤投与におけるドパミン神経傷害に対するmithramycinの効果. 第18回日本アルコール精神医学会・第9回ニコチン・薬物依存研究フォーラム・平成18年度合同学術総会
55. 張 琳、白山幸彦、清水栄司、伊豫雅臣、橋本謙二 (2006) 合成麻薬MDMA投与による脳内セロトニン神経系およびドパミン神経系の傷害に対する抗生物質ミノサイクリンの保護作用. 第18回日本アルコール精神医学会・第9回ニコチン・薬物依存研究フォーラム・平成18年度合同学術総会
56. 松澤大輔、橋本謙二、宮武良輔、白山幸彦、清水栄司、前田和久、鈴木洋一、真下陽一、関根吉統、稲田俊也、尾崎紀夫、岩田仲生、原野睦夫、小宮山徳太郎、山田光彦、曾良一郎、氏家 寛、羽田 明、澤 明、伊豫雅臣 (2006) PICK1遺伝子多型と覚せい剤乱用者との関連. 第18回日本アルコール精神医学会・第9回ニコチン・薬物依存研究フォーラム・平成18年度合同学術総会
57. 橋本 佐、橋本謙二、松澤大輔、清水栄司、関根吉統、稲田俊也、尾崎紀夫、岩田仲生、原野睦夫、小宮山徳太郎、山田光彦、曾良一郎、氏家 寛、伊豫雅臣 (2006) 覚せい剤精神病とGlutathione S-transferase P1, T1 機能的遺伝子多型との関連. 第18回日本アルコール精神医学会・第9回ニコチン・薬物依存研究フォーラム・平成18年度合同学術総会
- (3) 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)
無し

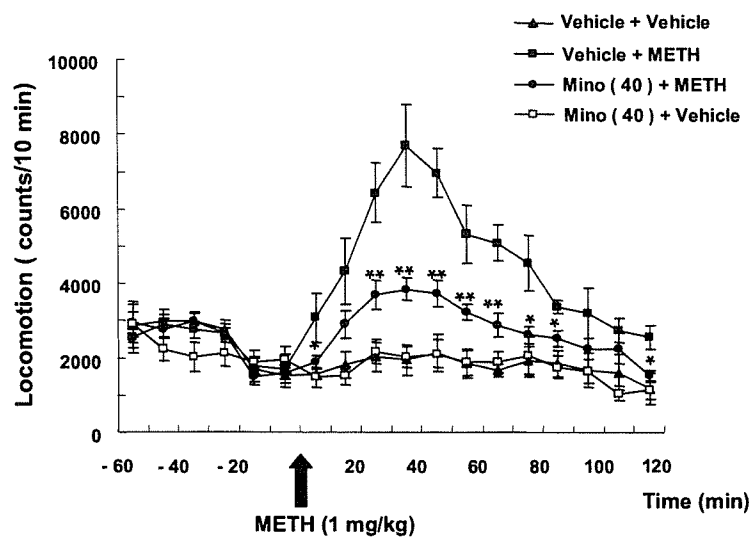


Figure 1. Effects of minocycline on hyperlocomotion in mice after a single administration of METH.

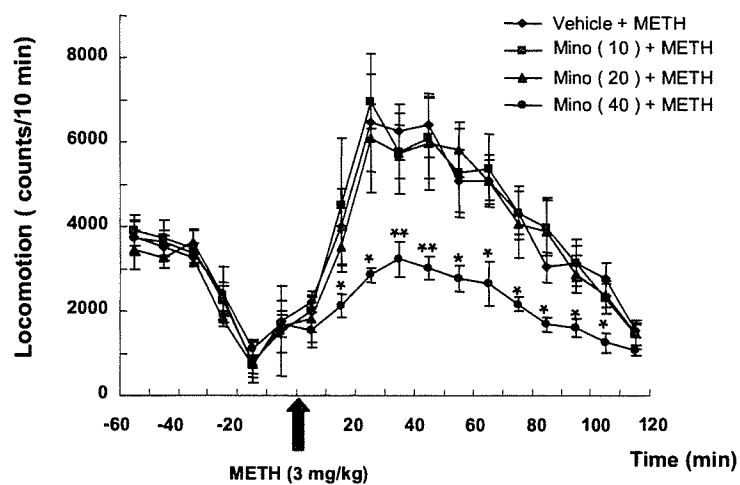


Figure 2. Effects of minocycline on METH-induced behavioral sensitization in mice.

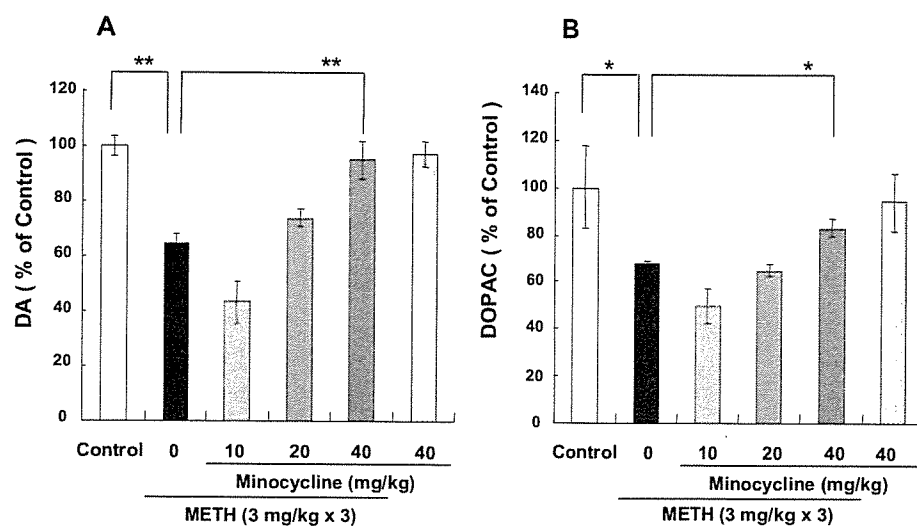


Figure 3. Effects of minocycline on METH-induced neurotoxicity in mouse striatum.

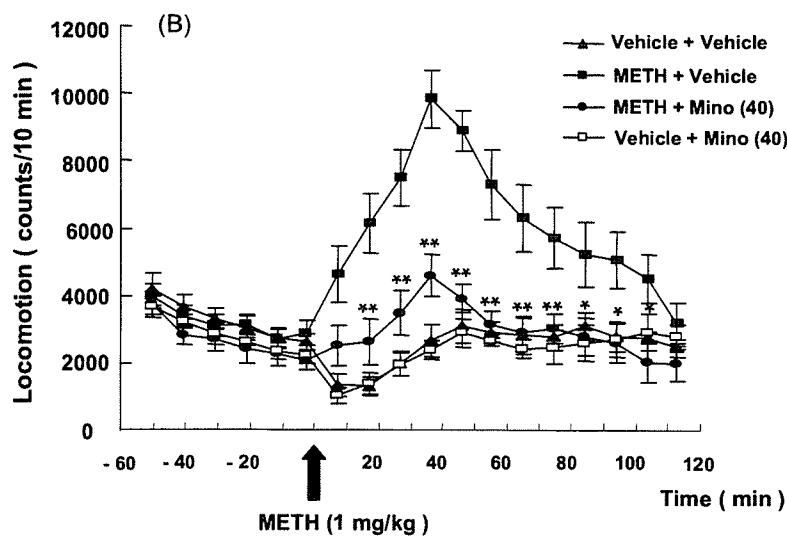
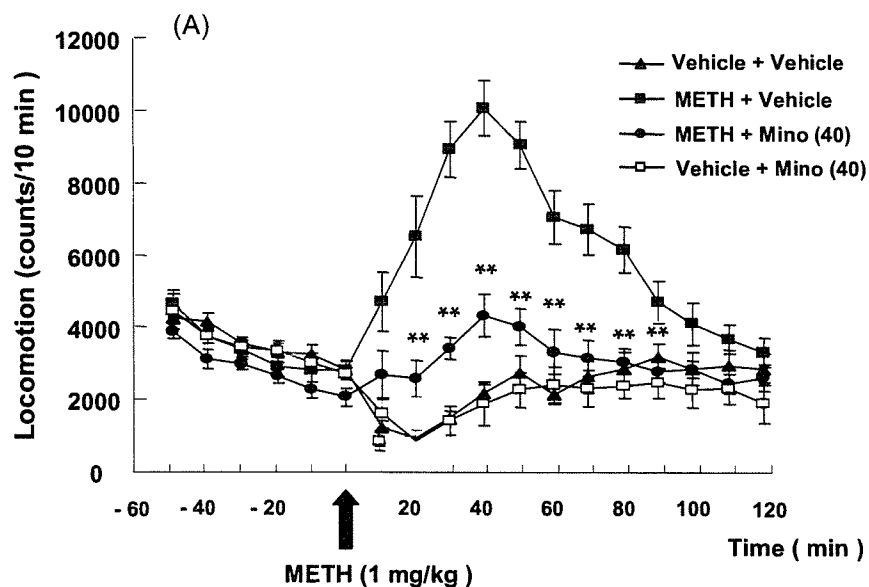


Figure 4. Methamphetamine-induced sensitization in mice is attenuated by subsequent subchronic administration of minocycline. Twenty four hours (A) and 14 days (B) after the final administration of minocycline (40 mg/kg/day for 14 days).

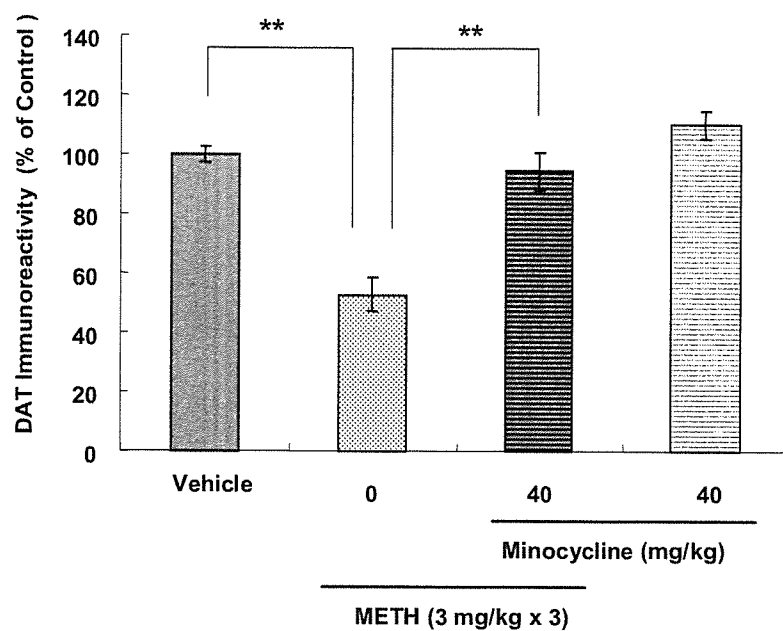
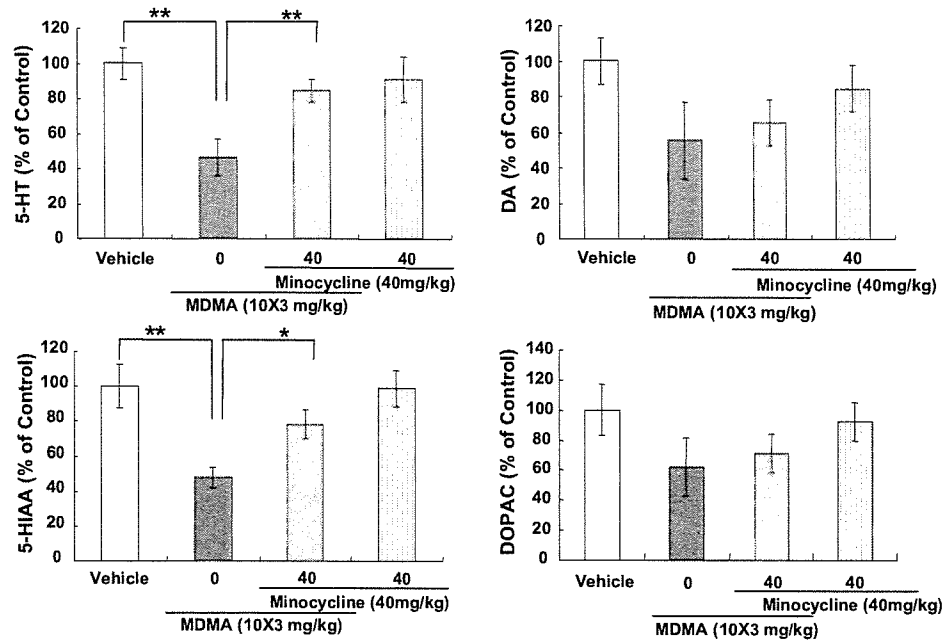
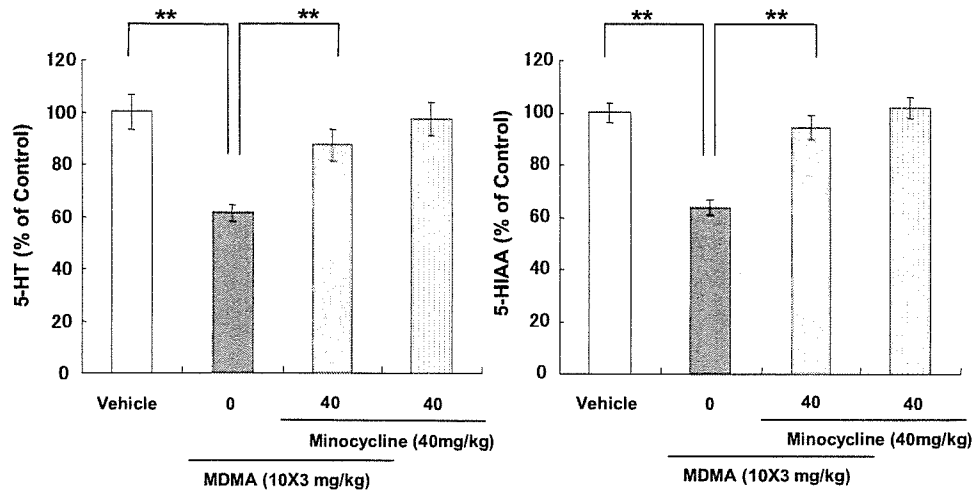


Figure 5. METH-induced neurotoxicity in mouse striatum is attenuated by subsequent subchronic administration of minocycline. Reduction of dopamine transporter (DAT) in mouse striatum by methamphetamine (3 mg/kg x 3, s.c.) was attenuated by subsequent repeated administration of minocycline (40 mg/kg/day for 7 days). In contrast, repeated administration of minocycline (40 mg/kg/day for 7 days) did not alter the density of DAT in mouse striatum.

(A) Frontal Cortex



(B) Hippocampus



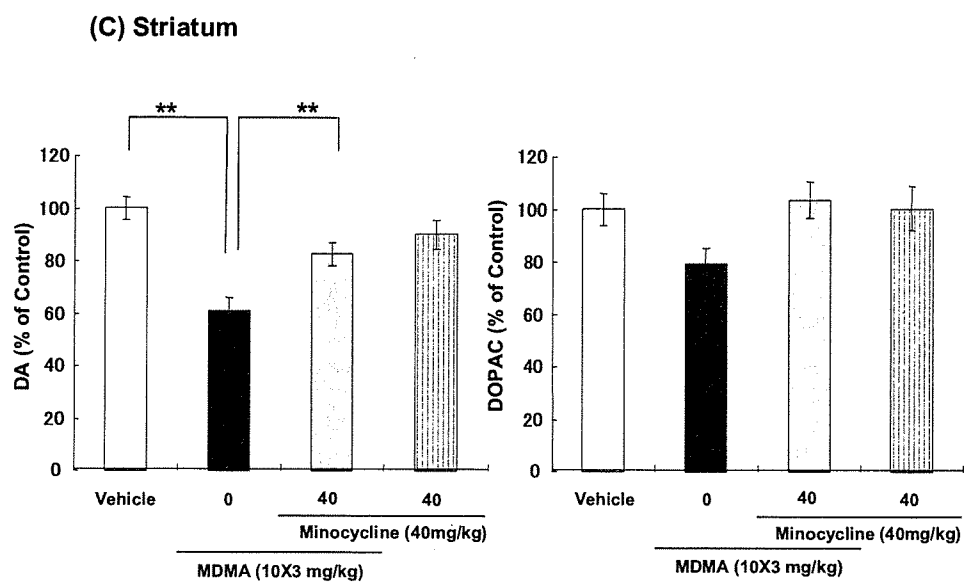


Figure 6. MDMA-induced neurotoxicity in frontal cortex (A), hippocampus (B) and striatum (C) is attenuated by administration of minocycline (40 mg/kg).

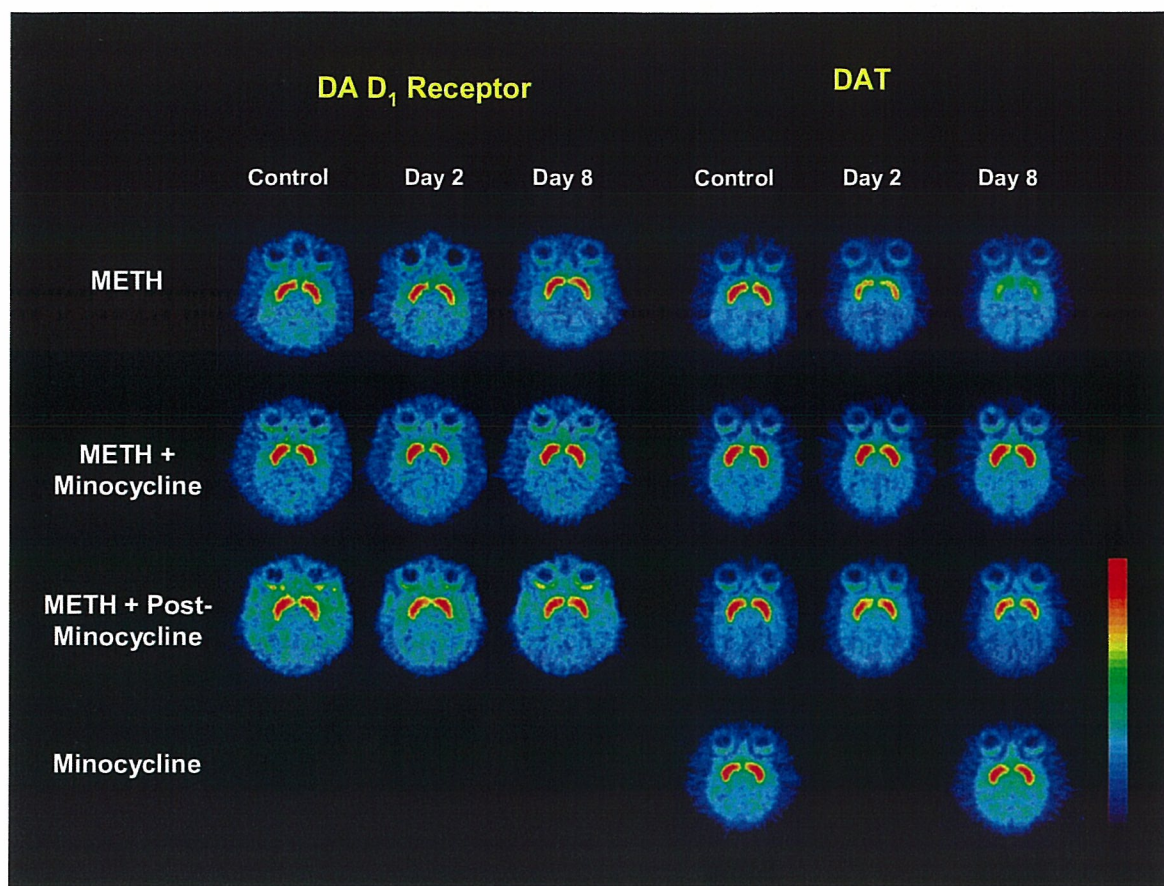


Figure 7. METH-induced reduction of dopamine transporter (DAT) in monkey striatum was attenuated by administration of minocycline.

「依存性薬物および未規制薬物による神経毒性と精神病の発現機序」3年間のまとめ

依存性薬物および未規制薬物の薬物依存評価システム構築： 違法ドラッグの評価に関する研究

分担研究者：船田正彦¹

研究協力者：浅沼幹人²、宮崎育子²、青尾直也¹、周 暁華¹、佐藤美緒¹、和田 清¹

(¹国立精神・神経センター精神保健研究所 薬物依存研究部、²岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経制御学講座神経情報学)

研究目的

覚せい剤などの薬物乱用は、依然大きな社会問題である。同様に、違法ドラッグ（いわゆる脱法ドラッグ）の乱用は、特に若年層を中心に浸透している。多くの違法ドラッグは、麻薬、覚せい剤などの規制薬物の構造に酷似しており、僅少の構造差異のため「法的規制を受けない薬物」と称され、流通している。

本研究では、規制薬物として覚せい剤である methamphetamine (MAP) および麻薬である 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) を対象薬物として使用した。違法ドラッグとしては、流通が確認されたトリプタミン誘導体である 5-methoxy-N,N-diisopropyltryptamine (5-MeO-DIPT)¹⁾、フェネチルアミン誘導体である 2,5-dimethoxy-4-(*n*)-propylthiophenethylamine (2C-T-7)²⁾ および MDMA に構造が類似した 2-methylamino-1-[3,4-methylenedioxyphenyl]propan-1-one (メチロン)³⁾ に関する精神依存性と神経毒性の発現に関する基盤的検討を行った(構造式 Fig. 1)。本研究を通じ、1) 化学物質の乱用危険性を推測する動物研究の実験バッテリーの構築を試みた。また、2) 乱用危険性を予測するための生化学的マーカー候補の基礎的検索を行った。

1. 乱用危険度の評価

薬物の精神依存形成の評価には、conditioned place preference (CPP) 法を用いた。白黒2区画の CPP 装置 (ENS-CPP, Neuroscience 社) を用いて、条件付けを行なった。MAP、MDMA および MDMA 類似誘導体であるメチロンでは、報酬効果の発現が確認された。一方、5-MeO-DIPT および 2C-T-7 では明確な報酬効果は認められなかった。しかしながら、5-MeO-DIPT および 2C-T-7 慢性処置後の MAP 処置の効果を検討すると、MAP の報酬効果が増強されることが明らかになった。

違法ドラッグによる運動促進作用の発現強度は、MAP>メチロン=MDMA>2C-T-7=5-MeO-DIPT

であった。強力な運動促進作用が発現する MAP、MDMA およびメチロンは、CPP 試験により明確な報酬効果の発現が検出された。一次的評価として、運動促進作用すなわち中枢興奮作用の評価は有用であることが示された。

違法ドラッグによる運動促進作用と報酬効果の発現用量を比較すると、運動促進作用が発現する用量付近から低用量側で報酬効果が発現することが確認された。特に、メチロンなどの MDMA 類似誘導体において、中枢興奮作用（運動促進作用）の発現用量を参考に、CPP 試験を行うことにより、効率良く精神依存性を評価できると考えられる。また、単独で報酬効果を確認しがたい薬物の場合、その薬物の慢性処置後に、MAP による行動薬理作用の感受性の増加を、評価することにより、危険性を推測する手法が有用であると考えられる。

2. 薬物弁別試験

薬物弁別試験により、メチロンと MDMA の弁別刺激効果の類似性について検討した。MDMA と生理食塩水の弁別を獲得した動物において、メチロンは、MDMA に般化が認められた。したがって、メチロンは MDMA と類似した弁別刺激効果を有することが判明した。メチロンは、MDMA と類似した自覚効果（中枢神経作用）を有する可能性が示唆された。メチロンは MDMA の β ケトン誘導体であり、MDMA の β ケトン化部分以外の構造部位が、MDMA 同様の中枢作用の発現に関わる可能性がある。多数の MDMA 類似誘導体の効果を、迅速に評価するために有用な評価方法である。

3. 脳内モノアミンに対する影響

違法ドラッグによる脳内モノアミン濃度に対する影響を検討した。薬物依存形成において重要な中脳辺縁多巴ミン神経系に着目し^{4,5)}、主要投射先である側坐核を含有する limbic forebrain をターゲットとした⁶⁾。MAP (2 mg/kg)、MDMA (10 mg/kg)