

このように BDNF を直接脳内へ供給することが検討される一方、脳内 BDNF 産生を促進する末梢投与可能な低分子化合物も見いだされている。Nibuya ら (1996) はモノアミン取り込み阻害剤を含む数種の抗うつ薬の長期投与により、海馬で CREB および BDNF mRNA の発現が増加し、かつ CREB の CRE 配列への結合も増加したことを報告している。これらの抗うつ薬には、長期投与により海馬歯状回における細胞新生の促進作用など脳神経の保護や新生を促進するという効果が見いだされている。

## GDNF

GDNF もまた神経細胞保護作用を示す神経栄養因子であり、ドパミン神経の生存と分化を促進し、ドパミン取り込み活性を促進する (Lin et al., 1993)。知覚神経損傷マウスモデルでは、GDNF が神経障害による感覚異常を回復させることが見いだされている (Boucher et al., 2000)。

脳に GDNF を補充することにより神経変性疾患の治療を行う試みがなされている。Tomac ら (1995) は GDNF をマウスの黒質や線条体に注入すると 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) によって起こるドパミン作動性神経系特異的な細胞死が抑制されることを示し、パーキンソン病治療の可能性を示した。GDNF をレンチウイルスベクターに組み込み、パーキンソン病モデルサル脳への GDNF 導入を行うことで神経変性を阻害し、再生を促進することも報告されている (Kordower et al., 2000)。また、ヒトにおける試みとしてパーキンソン病患者の大脳基底核 (被殻) への GDNF の直接投与が行われたが、GDNF 投与から 18 ヶ月後も被殻のドパミン含量は 28% 増加しており、投与 1 年後も深刻な副作用は観察されなかったと報告されている (Gill et al., 2003)。このように、脳への GDNF の補充は神経変性疾患の治療に有効であることが示されている。

## BDNF および GDNF を誘導する Leu-Ile の作用

神経栄養因子を産生誘導する物質として、免疫抑制剤である FK506 (タクロリムス) が報告されている。FK506 は血液脳関門を通過し、てんかんや虚血によるダメージから脳を保護する (Phillis et al., 2002)。一方、FK506 は新生児ラット由来培養アストロサイト (Zawadzka and Kaminska, 2003) やマウス脳線条体において BDNF 産生を誘導する (Tanaka et al., 2003) ことから、FK506 が示す脳保護作用は BDNF を介していると考えられる。しかし、FK506 は免疫抑制活性を持つため、脳神経疾患の治療薬としては限界があると考えられる。そこで見いだされたのが、免疫抑制作用のないイムノフィリンリガンド GPI1046 などである (Tanaka et al., 2001)。一方、Nitta ら (2004) は、FK506 のイムノフィリン結合サイトに類似した構造を持つ疎水性ジペプチド Leu-Ile が海馬由来培養神経細胞において BDNF および GDNF の発現を促進することを報告した。これらの発現誘導メカニズムに関して、Leu-Ile は CREB の活性化を介して下流遺伝子の発現を誘導することが示唆されている (Cen et al., 2006)。蛍光イソチオシアネートでラベルした Leu-Ile が培

養神経細胞へ取り込まれることから、細胞内で Leu-Ile と相互作用する蛋白質を液体クロマトグラフィーマスマスペクトルと水晶発振子マイクロバランスアッセイにより探索したところ、heat shock cognate protein 70 (Hsc70) が Leu-Ile と特異的に相互作用することが見いだされた (Cen et al., 2006)。また、Leu-Ile は Akt や CREB のリン酸化を促進する事から、Hsc70 との相互作用を介して heat shock protein 90 (Hsp90) と Akt の結合を促進し、Akt の活性化とさらに下流の CREB の活性化を誘導していると考えられる。

*In vitro* で Leu-Ile は野生型マウス由来神経細胞の自然細胞死を抑制する。BDNF または GDNF のヘテロ型欠損マウス由来の細胞ではそのような作用は見られないことから Leu-Ile の神経保護作用はこれらのニューロトロフィンを介していると考えられる (Nitta et al., 2004)。先に述べたように、GDNF はドパミン神経の機能維持に重要な役割を持ち、ドパミン取り込み活性を促進することが分かっている (Lin et al., 1993)。*In vivo* において Leu-Ile の末梢投与は 6-ヒドロキシドパミンの線条体への投与により誘発したドパミン神経系の障害や、メタンフェタミンにより誘発される行動異常を抑制する (Nitta et al., 2004)。メタンフェタミンやモルヒネなどに対する依存形成は細胞外ドパミン量の上昇と関わりが深いことから、Leu-Ile による GDNF の産生誘導が薬物への嗜好性や依存を抑制するかどうかについても検討されている (Niwa et al., 2007a; Niwa et al., 2007b)。メタンフェタミンやモルヒネによる薬物依存モデルマウスに Leu-Ile を投与すると、GDNF の産生が増大し、メタンフェタミンおよびモルヒネにより誘発される側坐核での細胞外ドパミン量の増加反応が低下した。さらに、Leu-Ile 投与マウスでは薬物依存性が低下していることも確認されている (Niwa et al., 2007a; Niwa et al., 2007b)。

#### クロマチン制御に着目した神経精神疾患治療薬の可能性

BDNF および GDNF の機能発現には、これらの因子の下流で起こる転写の効率を制御する機構も大きな役割を果たしている。この制御機構の1つとして知られているのが、ヒストンのアセチル化やメチル化などの修飾によりヌクレオソームの構造が変化し転写活性が調節されるクロマチンリモデリングである。最近では、histone deacetylase (HDAC) の阻害によるクロマチンリモデリングが BDNF 刺激による CREB の活性化を亢進し、豊かな環境下での飼育による記憶能力や抗うつ効果の増強につながることを示されている (Tsankova et al., 2006; Fischer et al., 2007)。脳内で HDAC の機能制御を行っていると考えられている因子の一つは nitric oxide であり、BDNF シグナル経路の下流で HDAC を S-ニトロシル化することでクロマチンの脱アセチル化を抑制し、CREB による転写を亢進していることが示唆されている (Nott et al., 2008)。このように、BDNF の産生誘導と共にクロマチンリモデリングの制御は神経精神疾患に対する治療薬開発に新たな領域を開くと考えられる。

#### まとめ

BDNFおよびGDNFの産生誘導は様々な神経精神疾患の治療に有効であることが期待され、疎水性ジペプチド Leu-Ile は脳内でこれらの因子の産生を増大させる有用な物質である。Leu-IleによるGDNFの産生増大はドパミン神経系の保護や機能回復を誘導し、またBDNFの産生増大は脳内の細胞増殖やシナプス可塑性の促進に関連することから、Leu-Ileは広範囲の神経変性疾患において治療効果を示す可能性がある。また、このような脳内BDNFおよびGDNFの産生の増大と、HDAC阻害などクロマチンリモデリング制御との併用でさらに有効な治療法が開発されるのではないかと期待される。

## 文献

- Bekinschtein, P., Cammarota, M., Katzev, C., Slipczuk, L., Rossato, J.I., Goldin, A., Izquierdo, I. and Medina, J.H. (2008) BDNF is essential to promote persistence of long-term memory storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:2711-2716.
- Boucher, T.J., Okuse, K., Bennett, D.L., Munson, J.B., Wood, J.N. and McMahon, S.B. (2000) Potent analgesic effects of GDNF in neuropathic pain states. *Science* 290:124-127.
- Campbell, S., Marriott, M., Nahmias, C. and MacQueen, G.M. (2004) Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 161:598-607.
- Cen, X., Nitta, A., Ohya, S., Zhao, Y., Ozawa, N., Mouri, A., Ibi, D., Wang, L., Suzuki, M., Saito, K., Ito, Y., Kawagoe, T., Noda, Y., Ito, Y., Furukawa, S. and Nabeshima, T. (2006) An analog of a dipeptide-like structure of FK506 increases glial cell line-derived neurotrophic factor expression through cAMP response element-binding protein activated by heat shock protein 90/Akt signaling pathway. *J Neurosci* 26:3335-3344.
- Chen, Z.Y., Jing, D., Bath, K.G., Ieraci, A., Khan, T., Siao, C.J., Herrera, D.G., Toth, M., Yang, C., McEwen, B.S., Hempstead, B.L. and Lee, F.S. (2006) Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science* 314:140-143.
- Egan, M.F., Kojima, M., Callicott, J.H., Goldberg, T.E., Kolachana, B.S., Bertolino, A., Zaitsev, E., Gold, B., Goldman, D., Dean, M., Lu, B. and Weinberger, D.R. (2003) The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 112:257-269.
- Fischer, A., Sananbenesi, F., Wang, X., Dobbin, M. and Tsai, L.H. (2007) Recovery of learning and memory is associated with chromatin remodelling. *Nature* 447:178-182.
- Gill, S.S., Patel, N.K., Hotton, G.R., O'Sullivan, K., McCarter, R., Bunnage, M., Brooks, D.J., Svendsen, C.N. and Heywood, P. (2003) Direct brain infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson disease. *Nat Med* 9:589-595.
- Guillin, O., Diaz, J., Carroll, P., Griffon, N., Schwartz, J.C. and Sokoloff, P. (2001) BDNF

- controls dopamine D3 receptor expression and triggers behavioural sensitization. *Nature* 411:86-89.
- Kordower, J.H., Emborg, M.E., Bloch, J., Ma, S.Y., Chu, Y., Leventhal, L., McBride, J., Chen, E.Y., Palfi, S., Roitberg, B.Z., Brown, W.D., Holden, J.E., Pyzalski, R., Taylor, M.D., Carvey, P., Ling, Z., Trono, D., Hantraye, P., Deglon, N. and Aebischer, P. (2000) Neurodegeneration prevented by lentiviral vector delivery of GDNF in primate models of Parkinson's disease. *Science* 290:767-773.
- Kovalchuk, Y., Hanse, E., Kafitz, K.W. and Konnerth, A. (2002) Postsynaptic Induction of BDNF-Mediated Long-Term Potentiation. *Science* 295:1729-1734.
- Lin, L.F., Doherty, D.H., Lile, J.D., Bektesh, S. and Collins, F. (1993) GDNF: a glial cell line-derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons. *Science* 260:1130-1132.
- Lu, B. and Gottschalk, W. (2000) Modulation of hippocampal synaptic transmission and plasticity by neurotrophins. *Prog Brain Res* 128:231-241.
- Lyons, W.E., Mamounas, L.A., Ricaurte, G.A., Coppola, V., Reid, S.W., Bora, S.H., Wihler, C., Koliatsos, V.E. and Tessarollo, L. (1999) Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:15239-15244.
- Mizuno, M., Yamada, K., Olariu, A., Nawa, H. and Nabeshima, T. (2000) Involvement of brain-derived neurotrophic factor in spatial memory formation and maintenance in a radial arm maze test in rats. *J Neurosci* 20:7116-7121.
- Neves-Pereira, M., Cheung, J.K., Pasdar, A., Zhang, F., Breen, G., Yates, P., Sinclair, M., Crombie, C., Walker, N. and St Clair, D.M. (2005) BDNF gene is a risk factor for schizophrenia in a Scottish population. *Mol Psychiatry* 10:208-212.
- Nibuya, M., Nestler, E.J. and Duman, R.S. (1996) Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *J Neurosci* 16:2365-2372.
- Nitta, A., Nishioka, H., Fukumitsu, H., Furukawa, Y., Sugiura, H., Shen, L. and Furukawa, S. (2004) Hydrophobic dipeptide Leu-Ile protects against neuronal death by inducing brain-derived neurotrophic factor and glial cell line-derived neurotrophic factor synthesis. *J Neurosci Res* 78:250-258.
- Niwa, M., Nitta, A., Shen, L., Noda, Y. and Nabeshima, T. (2007a) Involvement of glial cell line-derived neurotrophic factor in inhibitory effects of a hydrophobic dipeptide Leu-Ile on morphine-induced sensitization and rewarding effects. *Behav Brain Res* 179:167-171.
- Niwa, M., Nitta, A., Yamada, Y., Nakajima, A., Saito, K., Seishima, M., Shen, L., Noda, Y.,

- Furukawa, S. and Nabeshima, T. (2007b) An inducer for glial cell line-derived neurotrophic factor and tumor necrosis factor- $\alpha$  protects against methamphetamine-induced rewarding effects and sensitization. *Biol Psychiatry* 61:890-901.
- Nott, A., Watson, P.M., Robinson, J.D., Crepaldi, L. and Riccio, A. (2008) S-Nitrosylation of histone deacetylase 2 induces chromatin remodelling in neurons. *Nature* 455:411-415.
- Phillis, J.W., Diaz, F.G., O'Regan, M.H. and Pilitsis, J.G. (2002) Effects of immunosuppressants, calcineurin inhibition, and blockade of endoplasmic reticulum calcium channels on free fatty acid efflux from the ischemic/reperfused rat cerebral cortex. *Brain Res* 957:12-24.
- Rodrigues Hell, R.C., Silva Costa, M.M., Goes, A.M. and Oliveira, A.L. (2008) Local injection of BDNF producing mesenchymal stem cells increases neuronal survival and synaptic stability following ventral root avulsion. *Neurobiol Dis.*
- Shirayama, Y., Chen, A.C., Nakagawa, S., Russell, D.S. and Duman, R.S. (2002) Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci* 22:3251-3261.
- Tanaka, K., Fujita, N. and Ogawa, N. (2003) Immunosuppressive (FK506) and non-immunosuppressive (GPI1046) immunophilin ligands activate neurotrophic factors in the mouse brain. *Brain Res* 970:250-253.
- Tanaka, K., Fujita, N., Yoshioka, M. and Ogawa, N. (2001) Immunosuppressive and non-immunosuppressive immunophilin ligands improve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced cell damage by increasing glutathione levels in NG108-15 cells. *Brain Res* 889:225-228.
- Tomac, A., Lindqvist, E., Lin, L.F., Ogren, S.O., Young, D., Hoffer, B.J. and Olson, L. (1995) Protection and repair of the nigrostriatal dopaminergic system by GDNF in vivo. *Nature* 373:335-339.
- Tsankova, N.M., Berton, O., Renthal, W., Kumar, A., Neve, R.L. and Nestler, E.J. (2006) Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat Neurosci* 9:519-525.
- Videbech, P. and Ravnkilde, B. (2004) Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry* 161:1957-1966.
- Zawadzka, M. and Kaminska, B. (2003) Immunosuppressant FK506 affects multiple signaling pathways and modulates gene expression in astrocytes. *Mol Cell Neurosci* 22:202-209.
- Zhao, L.R., Risedal, A., Wojcik, A., Hejzlar, J., Johansson, B.B. and Kokaia, Z. (2001) Enriched environment influences brain-derived neurotrophic factor levels in rat forebrain after focal stroke. *Neurosci Lett* 305:169-172.

**Abstract:** Yoko HIBI<sup>1</sup>, Atsumi NITTA<sup>1</sup>, Toshitaka NABESHIMA<sup>2</sup> and Kiyofumi

YAMADA<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Department of neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsuruma-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8560, Japan, <sup>2</sup> Department of Chemical Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Meijo University, 150 Yagoto-yama, Tenpaku-ku, Nagoya 468-8503, Japan) *A possible relation of BDNF and GDNF to neuropsychiatric disorders*

Structural abnormalities are demonstrated in various neuropsychiatric disorders, include Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and even in major depression. On the other hand, recent studies have demonstrated the structural and functional modifications in adult brain that is associated with synaptic plasticity and neurogenesis. Accordingly, regulation of synaptic plasticity and neurogenesis may lead to the development of novel treatment for neuropsychiatric disorders. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) have important roles not only in the neuronal survival and differentiation, but also in the formation and maintenance of neural circuits and synapse plasticity. Accumulating evidence suggests that these neurotrophic factors may be applied to the treatment of

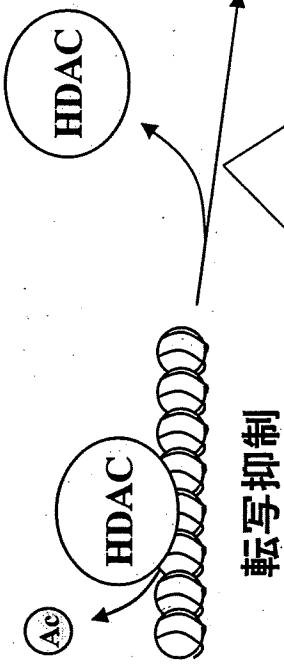
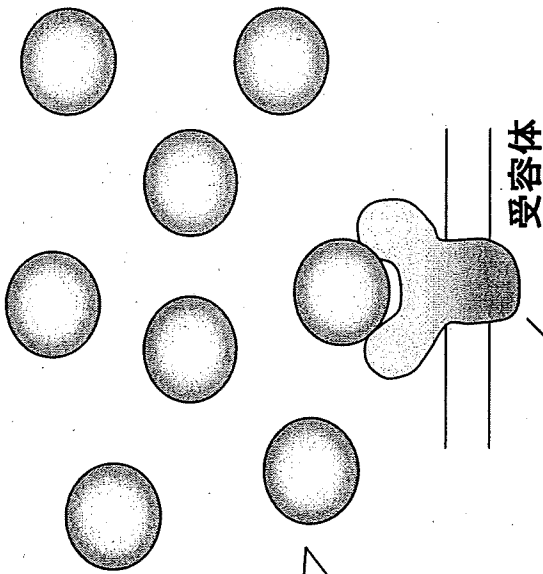
neuropsychiatric disorders. In addition, compounds that increase the expression of BDNF and/or GDNF in the brain should have potential therapeutic values. We have demonstrated that systemic administration of dipeptide Leu-Ile increases BDNF and GDNF production in the brain, and has a protective role in methamphetamine and morphine dependence. In this review, we discuss about the potential role of BDNF, GDNF and their inducers in the treatment for neuropsychiatric disorders.

**Key words:** BDNF, GDNF, neurodegenerative disease, Leu-Ile, Chromatin remodeling

(Reprint requests should be sent to A. Nitta)

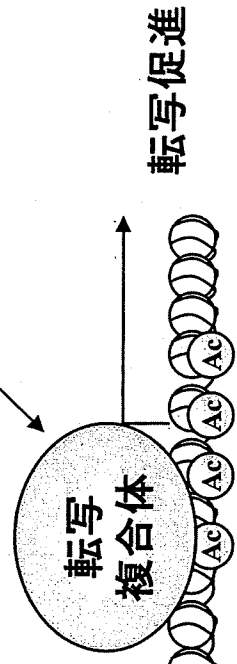
# 神経栄養因子量増大

- ・神経栄養因子の脳内投与
- ・神経栄養因子誘導因子末梢投与 (FK506), GPI1046, Leu-Ile など



# クロマチンリモデリング

- ・豊かな環境
- ・HDAC阻害剤など



シナプス可塑性・神経新生促進

# 神経精神疾患治療

図1 神経栄養因子の産生増大とクロマチンリモデリングを標的とした神経精神疾患治療

のモデル。



# 精神、神経変性疾患治療薬と神経疾患関連遺伝子の発見

医学系研究科  
細胞情報医学専攻  
臨床薬物情報講座  
医療薬学分野

准教授 新田 淳美 (にった あつみ)

## 一言アビレ

神経変性疾患の研究をライフワークに選び、創薬に結びつく研究を行うことを研究者の人生の目標としてきました。名古屋大学医学部附属病院救急への着任を機に神経変性・精神疾患治療薬の開発につながる研究を目指しやうになりました。神経変性疾患の発生を誘導する化合物が、薬物依存・嗜睡誘発・アルツハイマー病・パーキンソン病などに有効であることを示唆する結果を基礎研究で得ています。私達の研究グループでは、shati という新しい遺伝子(名古屋大学にて発見)したことから、名古屋大学の金の額にもなりました(名)と面での機能について全く研究されていなかった piccolo という2つの遺伝子が神経変性に関与していることを報告しました。これらの遺伝子の機能を調べて、神経・精神系の疾患の原因解明や治療法に結びつくことを目指しています。まずは、これら遺伝子が神経変性疾患の早期発見のマーカーとならないか調べ、産学連携研究を行いたいと思っています。

## 研究のキーワード

薬物依存、行動変遷、神経再生、神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、酵素免疫測定法、遺伝子導入、抗体アレイ

## 保有技術・機器 (医療薬学講座 山田清文教授の研究室として)

- 【保有技術】・行動薬理実験 (薬物嗜好性・学習記憶・情動性)等) ・培養神経細胞への遺伝子導入
- ・神経変性疾患の高精度酵素免疫測定法 ・in vivo マイクロダイアリシス ・cDNA サブトラクション
- 【主な機器】神経細胞へのエレクトロポレーション装置、蛍光顕微鏡、行動実験装置、吸光および蛍光プレートリーダー、リアルタイムRT-PCR、in vivo マイクロダイアリシス装置、小型冷却超心機

## 主な特許・論文・著書

- 【主な特許】(海外特許への移行状況については本学知財部にお問い合わせください)
  - ・特開 2002-300247 神経変性疾患治療薬
  - ・特開 2003-279070 抗薬物依存形成剤
  - ・特開 2007-504648 Akt 刺激薬
  - ・特開 2007-505883 薬物依存関連遺伝子
  - ・特開 2006-287639 脳内酸化抑制剤およびその使用
- 【主な論文】
  - ・ Identification of piccolo as a regulator of behavioral plasticity and dopamine transporter internalization. Mol. Psychiatry, In press
  - ・ A novel molecule 'shati' is involved in methamphetamine-induced hyperlocomotion, sensitization, and conditioned place preference. J. Neurosci., 27, 7604-7615 (2007)
  - ・ An inducer for glial cell line-derived neurotrophic factor and tumor necrosis factor- $\alpha$  protects against methamphetamine-induced rewarding effects and sensitization. Biol. Psychiatry, 61, 890-901 (2007)
  - ・ Tumor necrosis factor- $\alpha$  and its inducer inhibit morphine-induced rewarding effects and sensitization. Biol. Psychiatry, 62, 658-668 (2007)
  - ・ An analogue of dipeptide-like structure of FK506 increases GDNF expression through CREB activated by Hisp90/Akt signaling pathway. J. Neurosci., 26, 3335-3344 (2006)
  - ・ Hydrophobic dipeptide, Leu-Ile, protects against neuronal death by inducing brain-derived neurotrophic factor and glial cell line-derived neurotrophic synthesis. J. Neurosci. Res., 78, 250-258 (2004)

## 研究 01 精神疾患関連遺伝子

### 概要

寛解しない精神病モデルマウスの脳で過剰に発現している遺伝子を絞り込んだところ、新規遺伝子 shati (名古屋大学発) という意味を含めて命名しました) と脳・神経系での研究がほとんどなされていない piccolo という遺伝子を見つけました。これらの遺伝子が精神疾患と関係していることが強く予想されるため、神経・精神疾患との関係について研究を進めている最中です。

### この研究の新規性・独創性

shati と piccolo は、情動や運動機能、さらに人間の三大欲にも関係が深いドパミンという神経伝達物質の産生を調節することを見出し、ドパミンは統合失調症などの精神疾患やパーキンソン病のような神経変性疾患の key 物質でもあることから、本研究を進めていけば、多くの精神・神経疾患の治療薬になる可能性があり、私たちは西タンパクの研究に必要な多くのツールをすでに作成・保有しています。



### 産学連携を目指した応用研究

寛解しない精神病モデルマウスから発見した遺伝子であることから、精神疾患の早期発見マーカーとしての可能性を考えています。将来的には、脳疾患の遺伝子治療薬への応用を目指しています。

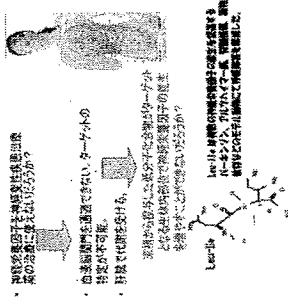
## 研究 02 多くの種類の神経疾患に対して効果のあるシバテ

### 概要

私たち神経化学の研究者ですら神経細胞の概念が浸透するまで、神経細胞は一旦形成されると再度と再生されることはなく、人間の寿命とともに神経細胞数は減少し、神経機能は衰えるのみと死んでいきました。神経変性疾患とよばれるタンパクは、神経細胞の死を妨げる因子として注目されています。しかしながら、それらタンパクの多くは、大きな分子のため、血液中で分解されやすく、血液・脳門の透過が難しいため、脳疾患の治療薬として用いることは不可能です。私たちは、神経変性疾患の産生を促進する低分子化合物 Leu-Ile が、神経変性疾患の治療薬として用いる可能性を示す研究成果を得ています。

### この研究の新規性・独創性

Leu-Ile は、パーキンソン病、アルツハイマー病、薬物依存、嗜睡形成因子を待っています。おもしろいことに、疾病の種類、すなわち生体側の状況によって異なる作用メカニズムが発揮されているよう因子を待っています。おもしろいことに、疾病の種類、すなわち生体側の状況によって異なる作用メカニズムが発揮されているよう因子を待っています。



産学連携を目指した応用研究  
Leu-Ile は化合物としてはシバテなため、用途特許の出願しづらいです。多くの作用を持ったジペプチドを世の中に届けてお手伝いをしたいだけではありませんか？

- ・神経変性疾患の神経変性疾患治療薬の発見に成功したか？
- ・脳門を通過できないタンパクの作用メカニズムを明らかにしたか？
- ・神経変性疾患の治療薬として用いる可能性を示す研究成果を得たか？

## これまでの研究テーマ

- ・ 神経変性疾患の高精度酵素免疫測定法の確立
- ・ 神経変性疾患産生誘導物質のスクリーニング
- ・ 嗜睡誘発治療法の確立への基礎研究
- ・ 薬物依存形成メカニズムの解明および治療薬の開発研究
- ・ アルツハイマーおよびパーキンソン病治療薬の開発に向けた基礎研究
- ・ ニコチンによる抗うつ作用
- ・ アルツハイマー病モデルの開発および神経機能障害メカニズムの解明
- ・ 薬物依存および精神異常に関係する新規遺伝子クローニング
- ・ ドパミンシグナルタンパク質-ターゲティングによる神経変性疾患の治療薬の開発
- ・ うつ病治療薬の開発

# The State of Drug Dependence

Associate Professor Atsushi Nitta / Neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy, Graduate School of Medicine

## Seeds 1. A Novel Therapeutic Agent against Drug Dependence

### Abstract

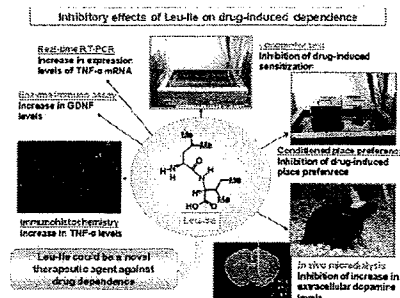
Leu-Ile, which induces neurotrophic factors, could be a novel therapeutic agent against not only neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease and damage of the spinal cord, but also drug dependence by inhibiting drug-induced place preference and behavioral sensitization. Moreover, we have found that Leu-Ile inhibits neurodegenerative diseases and drug dependence by activating Akt, since Leu-Ile activates Akt signaling.

### Novelty and Originality

There are few efficacious medications for drug dependence. Since we have found that Leu-Ile inhibits methamphetamine and morphine-induced dependence, we will investigate the effects of Leu-Ile on nicotine, alcohol, and other drugs of abuse-induced dependence in subsequent studies.

### Applied Research Collaboration

Leu-Ile, a hydrophobic dipeptide, is safe, since mice show no toxicity for receiving 1g/mouse of Leu-Ile. Leu-Ile is contained in milk, salmon, red wine, etc. Leu-Ile would also be useful as a functional food as well as a medical drug, if Leu-Ile inhibits nicotine and alcohol-induced dependence.



## Seeds 2. Involvement of Novel Molecules in Drug Dependence

### Abstract

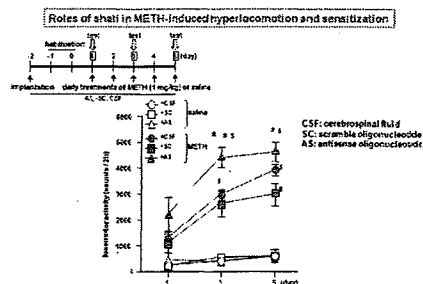
We have identified novel molecules from the nucleus accumbens of mice treated with methamphetamine. We have named one of the novel molecules "shati". The other has been identified as a diabetes-related protein, although there is no report of the physiological role it plays in the brain.

### Novelty and Originality

We have found important molecules related to drug dependence. These molecules reduce dopamine release, which blocks drug dependence. We will investigate the relationship between these molecules and neuropsychological disorders.

### Applied Research Collaboration

We are considering the application of diagnostic kits for several psychiatric diseases, based on the concentrations of the new proteins in blood.



Repeated METH administration leads to a progressive augmentation of many behavioral effects of the drug (behavioral sensitization). Sensitization is of interest as a model for drug-induced neuroplasticity in neuronal circuits important for addiction. It is well established that the induction of sensitization involves complex neuronal circuitry. Repeated METH treatment for 5 days produced locomotor sensitization. The AS treatment potentiated the development of locomotor sensitization to METH compared with -SC or CSF-treated mice.

## Research Performance

### Keywords

Drug dependence, Leu-Ile, Akt, Methamphetamine, Morphine, Nicotine, Alcohol, Dopamine, Mice

### Publications

- A novel molecule 'shati' is involved in methamphetamine-induced hyperlocomotion, sensitization, conditioned place preference. *Journal of Neuroscience*, in press.
- Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  and Its Inducer Inhibit Morphine-Induced Rewarding Effects and Sensitization. *Biological Psychiatry*, 2007 Jan 9; [Epub ahead of print]
- An inducer for glial cell line-derived neurotrophic factor and tumor necrosis factor- $\alpha$  protects against methamphetamine-induced rewarding effects and sensitization. *Biological Psychiatry*, 61:890-901, 2007
- An analog of a dipeptide-like structure of FK506 increases glial cell line-derived neurotrophic factor expression through cAMP response element-binding protein activated by heat shock protein 90/Akt signaling pathway. *Journal of Neuroscience*, 26:3335-3344, 2006

### International Patents

- PCT/JP2006/301326 A reagent for Akt activation
- PCT/JP2006/303376 Novel genes and proteins-related to psychiatric diseases.

### International Research Career

- 2001-2002 Douglas Hospital Research Center, Department of Psychiatry, McGill University, Verdun-Montreal, Canada  
"Development new drugs for Alzheimer's disease"

# The State of Drug Dependence

Associate Professor Atsumi Nitta / Neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy, Graduate School of Medicine

## Seeds 1. A Novel Therapeutic Agent against Drug Dependence

### Abstract

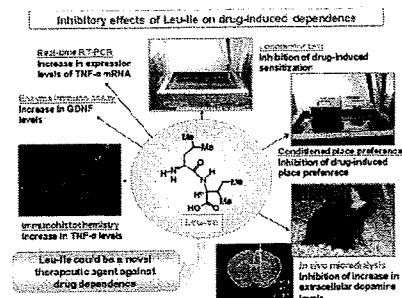
Leu-Ile, which induces neurotrophic factors, could be a novel therapeutic agent against not only neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease and damage of the spinal cord, but also drug dependence by inhibiting drug-induced place preference and behavioral sensitization. Moreover, we have found that Leu-Ile inhibits neurodegenerative diseases and drug dependence by activating Akt, since Leu-Ile activates Akt signaling.

### Novelty and Originality

There are few efficacious medications for drug dependence. Since we have found that Leu-Ile inhibits methamphetamine and morphine-induced dependence, we will investigate the effects of Leu-Ile on nicotine, alcohol, and other drugs of abuse-induced dependence in subsequent studies.

### Applied Research Collaboration

Leu-Ile, a hydrophobic dipeptide, is safe, since mice show no toxicity for receiving 1g/mouse of Leu-Ile. Leu-Ile is contained in milk, salmon, red wine, etc. Leu-Ile would also be useful as a functional food as well as a medical drug, if Leu-Ile inhibits nicotine and alcohol-induced dependence.



## Seeds 2. Involvement of Novel Molecules in Drug Dependence

### Abstract

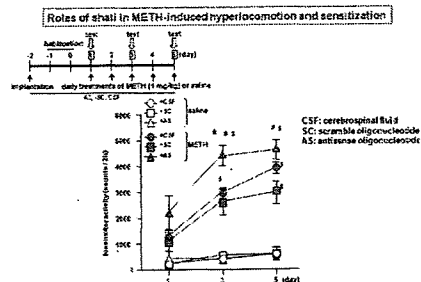
We have identified novel molecules from the nucleus accumbens of mice treated with methamphetamine. We have named one of the novel molecules "shati". The other has been identified as a diabetes-related protein, although there is no report of the physiological role it plays in the brain.

### Novelty and Originality

We have found important molecules related to drug dependence. These molecules reduce dopamine release, which blocks drug dependence. We will investigate the relationship between these molecules and neuropsychological disorders.

### Applied Research Collaboration

We are considering the application of diagnostic kits for several psychiatric diseases, based on the concentrations of the new proteins in blood.



Repeated METH administration leads to a progressive augmentation of many behavioral effects of the drug (behavioral sensitization). Sensitization is of interest as a model for drug-induced neuroplasticity in neuronal circuits important for addiction. It is well established that the induction of sensitization involves complex neuronal circuitry. Repeated METH treatment for 5 days produced locomotor sensitization. The AS treatment potentiated the development of locomotor sensitization to METH compared with -SC or CSF-treated mice.

## Research Performance

### Keywords

Drug dependence, Leu-Ile, Akt, Methamphetamine, Morphine, Nicotine, Alcohol, Dopamine, Mice

### Publications

- A novel molecule 'shati' is involved in methamphetamine-induced hyperlocomotion, sensitization, conditioned place preference. *Journal of Neuroscience*, in press.
- Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  and Its Inducer Inhibit Morphine-Induced Rewarding Effects and Sensitization. *Biological Psychiatry*, 2007 Jan 9; [Epub ahead of print]
- An inducer for glial cell line-derived neurotrophic factor and tumor necrosis factor- $\alpha$  protects against methamphetamine-induced rewarding effects and sensitization. *Biological Psychiatry*, 61:890-901, 2007
- An analog of a dipeptide-like structure of FK506 increases glial cell line-derived neurotrophic factor expression through cAMP response element-binding protein activated by heat shock protein 90/Akt signaling pathway. *Journal of Neuroscience*, 26:3335-3344, 2006

### International Patents

- PCT/JP2006/301326 A reagent for Akt activation
- PCT/JP2006/303376 Novel genes and proteins-related to psychiatric diseases.

### International Research Career

- 2001-2002 Douglas Hospital Research Center, Department of Psychiatry, McGill University, Verdun-Montreal, Canada  
"Development new drugs for Alzheimer's disease"

## メタンフェタミン行動感作形成におけるセロトニン神経伝達の関与

研究分担者：曾良一郎<sup>1</sup>

研究協力者：猪狩もえ<sup>1</sup>，萩野洋子<sup>2</sup>，Haowei Shen<sup>2</sup>，石原佳奈<sup>1</sup>，山本秀子<sup>2</sup>，有銘預世布<sup>1</sup>，笠原好之<sup>1</sup>，池田和隆<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>東北大学大学院精神・神経生物学分野，<sup>2</sup>東京都精神医学総合研究所・分子精神医学研究チーム)

### [研究要旨]

メタンフェタミン (MAP)行動感作の形成機序としてドーパミン神経伝達が重要な役割を果たしているが、セロトニン神経伝達の関与も示唆されている。セロトニン神経伝達が過剰なセロトニントランスポーター完全欠損 (SERT KO) マウスではMAP 行動感作が形成されなかったことから、過剰なセロトニン神経伝達が行動感作を抑制する機序として考えられる。しかし、セロトニン神経伝達は多くのサブタイプの受容体が関与し、MAP行動感作形成に役割を果たすセロトニン 受容体サブタイプは明らかではない。今回、我々はMAPによる行動感作が形成されないSERT KO マウスに選択的セロトニン受容体阻害薬を投与し、MAP行動感作形成におけるセロトニン受容体サブタイプの役割を検討した。MAP反復投与のたびに5-HT<sub>2</sub>受容体阻害薬であるケタンセリンを前投与しても、SERT KOマウスではMAPの反復投与後の移所運動量の増加は認められなかった。一方、MAP反復投与のたびに5-HT<sub>1B</sub>受容体阻害薬のSB 216641 を前投与すると、SERT KOマウスではMAPの反復投与後の移所運動量の増加が認められた。MAPの行動感作が形成されないSERT KOマウスにおいて、5-HT<sub>2</sub>受容体ではなく5-HT<sub>1B</sub>受容体阻害薬が行動感作の形成に関与する結果が得られた。これらの結果より5-HT<sub>1B</sub>受容体が関与するセロトニン神経伝達がMAP行動感作形成に重要な役割を果たすことが示唆された。

### A. 研究目的

メタンフェタミン(MAP)を含む精神刺激薬の反復投与は、薬物への反応の増強を生じ、行動感作を形成する。ヒトでも MAP の行動感作は、逆耐性現象として長期間持続し、休薬期間の後も容易に再燃へとつながることから、薬物依存治療を妨げる一因となっている。

行動感作の機序として、薬物の反復摂取による脳内の可塑的变化や、精神刺激薬の他の作用である報酬効果と同様にドーパミン神経伝達が重要

な役割を果たしていると考えられてきた<sup>2) 14)</sup>。しかし、DAT 欠損マウス (KO) において、コカインの報酬効果が確認されたこと<sup>11)</sup>などから、ドーパミン神経伝達以外の関与が示唆されている。我々は、セロトニントランスポーター (SERT) 欠損マウスにおいて、MAP 反復投与による行動感作の形成が見られなかったことを見いだした。抗うつ薬として用いられる選択的セロトニン取り込み阻害薬 (SSRI) 投与による、精神刺激薬の行動感作、報酬効果の減弱も報告されている<sup>3) 13)</sup>。

しかし、セロトニン神経伝達は多くのサブタイプの受容体が関与し、MAP 行動感作形成に役割を果たすセロトニン受容体サブタイプは明らかではない<sup>1)5)8)9)</sup>。

そこで、MAP による行動感作が形成されない SERT KO マウスに選択的セロトニン受容体阻害薬を用いて行動感作の形成を検討することで、行動感作形成に關与するセロトニン受容体サブタイプの同定を試みた。

本研究では精神刺激薬の薬理効果と關連が示唆される 5-HT<sub>2</sub> 受容体と 5-HT<sub>1B</sub> 受容体に注目した。

## B. 研究方法

### 1. 実験動物

C57BL6/129Sv 混合遺伝背景を持つ7-11週齢の雄性および雌性のSERT KOマウスと同腹子を含む野生型マウスを用いて実験を行った。

### 2. 薬物

メタンフェタミン (大日本住友製薬)、選択的 5-HT<sub>2</sub>受容体阻害薬であるケタンセリン(シグマアルドリッチ)は生理食塩水 (大塚製薬) に、選択的 5-HT<sub>1B</sub>受容体阻害薬であるSB 216641(トクリス)は蒸留水を用いて溶解した。全ての薬物は、10 ml/kg の容量にて腹腔内に投与された。

### 3. 移所運動量の計測

すべての移所運動量の計測は、Supermexシステム (室町機械) を用いて行った。マウスの水平方向の運動量は、測定用チャンバー (40 x 30 x 26 cm) の上方に設置されたセンサーによって計測され、5分ごとの値がコンピュータに記録された。マウスは、MAP (1 mg/kg) 投与 60 分前に測定用チャンバーに移し、馴化を行った。MAP投与 30 分前に、5-HT<sub>2</sub>受容体阻害薬であるケタンセリン (1 mg/kg あるいは 3 mg/kg)、5-HT<sub>1B</sub> 受容体阻害薬である SB 216641 (3 mg/kg)、または生理食塩水を前処置した。

そして、MAP (1 mg/kg) 投与後、マウスの移所運動量は 125 分間測定した。投与直後の 5 分間の値は、分析から除外した。

上記のセッションを 1 日~2 日置きに 7 回継続し、7 日間の休薬期間を経て同量 (1 mg/kg) の MAP を全てのマウスに投与し、再燃の有無を検討した (セッション 8)。

## C. 研究結果

SERT KO マウスにおいて、MAP (1 mg/kg) 反復投与による逆耐性現象の形成は確認されなかった (Fig.1)。

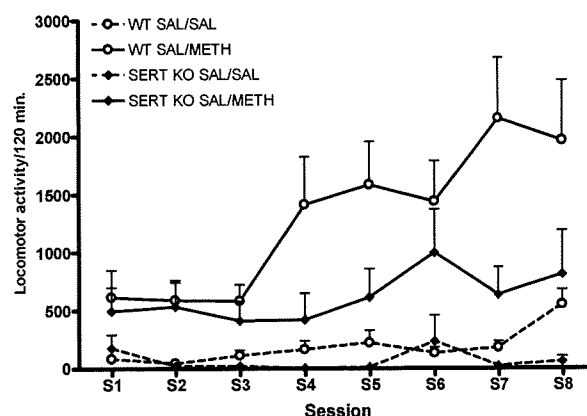
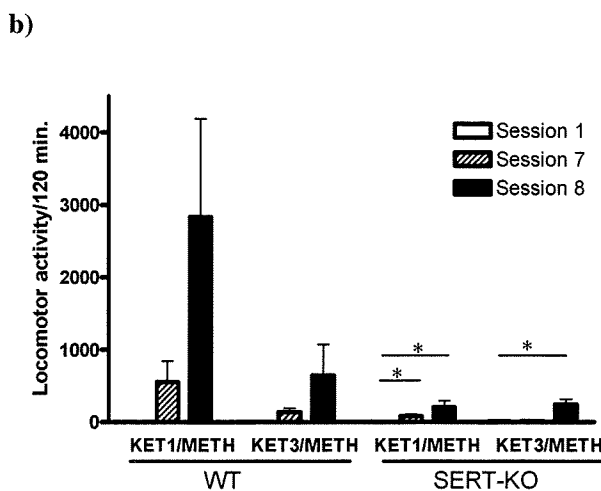
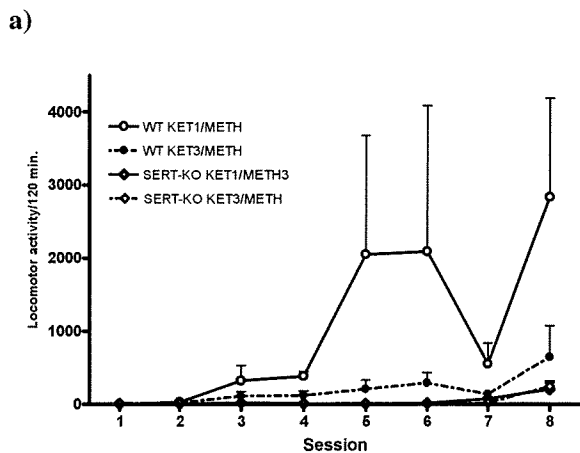


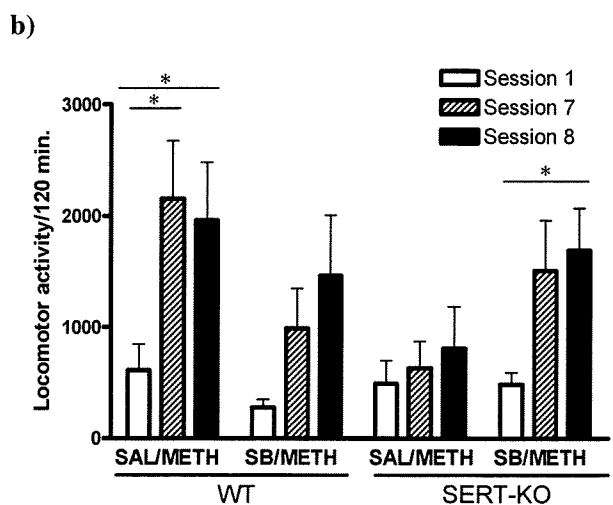
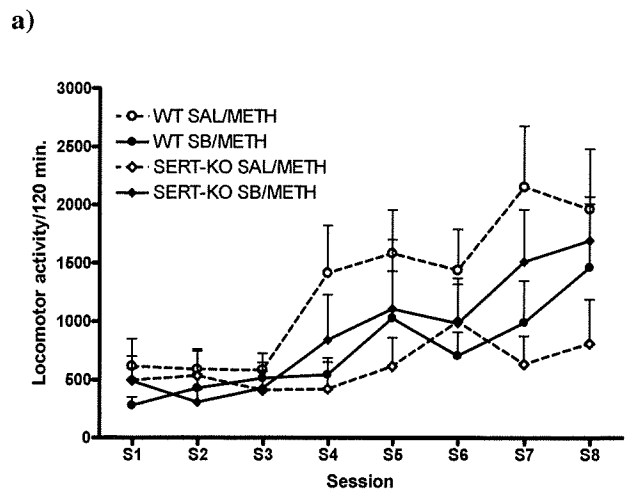
Fig. 1: SERT KO マウスにおける MAP 1mg/kg 誘発性逆耐性現象

野生型マウスでは、7 回の MAP (1 mg/kg) 反復投与によって移所運動量の有意な増加が確認されたが、SERT KO マウスにおいて有意な変化は確認されなかった (One-way repeated measure ANOVA, N = 4-13/group)



**Fig. 2: 5-HT<sub>2</sub> 受容体阻害薬ケタンセリン前処置による MAP 誘発性逆耐性現象形成への影響**  
 ケタンセリン前処置によって SERT KO マウスでの行動感作は形成されなかった (1-way repeated measure ANOVA,  $p > .05$ ) N = 2-8/group.

5-HT<sub>2</sub> 受容体阻害薬であるケタンセリン (1 mg/kg, または 3 mg/kg) の前処置によって、MAP (1 mg/kg) による行動感作の形成は見られなかった。(Fig. 2-a, b)。5-HT<sub>1B</sub> 受容体阻害薬 SB 216641 (3 mg/kg) の前処置により、野生型、SERT KO マウスともに移所運動量の増加が見られ、行動感作の形成が確認された (Fig. 3-a)。増加した移所運動量は、7 日間の休薬期間後も保持された (Fig. 3-b)。これらのことから、5-HT<sub>1B</sub> 受容体が行動感作形成に関与していることが示された。



**Fig. 3: 5-HT<sub>1B</sub> 受容体阻害薬 SB 216641 前処置による MAP 誘発性逆耐性現象形成への影響**  
 SB 216641 (3 mg/kg) 前処置によって SERT KO マウスに行動感作が形成された (1-way repeated measure ANOVA,  $p < .01$  in SERT KO) Fig. 3-a。また、7 日間の休薬期間後も行動感作により増加した移所運動量は保持された (paired t-test,  $* p < .05$ ) Fig. 3-b。 N = 5-14/group.

#### D. 考察

我々は精神刺激薬の報酬効果においてドーパミンのみならずセロトニン神経伝達も関与している結果が得ている<sup>12)</sup>。DAT 欠損に加え、SERT 遺伝子が欠損したマウスではコカインの報酬効果がみられなかった。コカインの報酬作用がみら

れなかった DAT/SERT ダブル KO マウスでは、黒質線条体の 5-HT<sub>1B</sub> 受容体の有意な減少がみられ、5-HT<sub>1B</sub> 受容体が精神刺激薬の報酬効果の発現に参与している可能性が示唆された<sup>7)</sup>。

野生型マウスでは 5-HT<sub>1B</sub> 受容体によるコカインの作用の減弱<sup>4)</sup>が報告され、5-HT<sub>1B</sub> 受容体欠損マウスにおいては側坐核の DA 遊離量のベースラインの有意な増加<sup>10)</sup> や、薬物自己投与の増強<sup>6)</sup>が報告されている。

今回、5-HT<sub>2</sub> 受容体ではなく 5-HT<sub>1B</sub> 受容体阻害薬を前処置した SERT KO マウスにおいて MAP による行動感作が形成された機序として、5-HT<sub>1B</sub> 受容体を介したセロトニン神経伝達の関与が考えられる。

#### E. 結論

今回の実験結果より 5-HT<sub>1B</sub> 受容体を介したセロトニン神経伝達が MAP 行動感作形成に関与していることが示されたことから、覚せい剤依存あるいは精神療法の治療に 5-HT<sub>1B</sub> 受容体を介するセロトニン神経伝達への働きかけが役立つ可能性が考えられる。

#### F. 参考文献

- 1). Auclair, A., Drouin, C., Cotecchia, S., et al.: 5-HT<sub>2A</sub> and alpha1b-adrenergic receptors entirely mediate dopamine release, locomotor response and behavioural sensitization to opiates and psychostimulants. *Eur J Neurosci.*, Dec;20(11): 3073-84, 2004.
- 2). Kalivas, P. W., Sorg, B. A., and Hooks, M. S.: The pharmacology and neural circuitry of sensitization to psychostimulants. *Behav Pharmacol.*, 4(4): 315-334, 1993.
- 3). Kaneko, Y., Kashiwa, A., Ito, T., et al.: Selective serotonin reuptake inhibitors, fluoxetine and paroxetine, attenuate the expression of the established behavioral sensitization induced by methamphetamine. *Neuropsychopharmacology.*, Mar;32(3): 658-64, 2007.
- 4). Lucas, J. J., Segu, L. and Hen, R.: 5-Hydroxytryptamine1B receptors modulate the effect of cocaine on c-fos expression: converging evidence using 5-hydroxytryptamine1B knockout mice and the 5-hydroxytryptamine1B/1D antagonist GR127935. *Mol. Pharmacol.* 51, 755-763 1997.
- 5). Przegaliński, E., Siwanowicz, J., Baran, L., et al.: Activation of serotonin (5-HT)1A receptors inhibits amphetamine sensitization in mice. *Life Sci.*, 66(11): 1011-9, 2000.
- 6). Rocha, B. A., Scearce-Levie, K., Lucas, J. J., Hiroi, N., et al.: Increased vulnerability to cocaine in mice lacking the serotonin-1B receptor. *Nature.*, May 14;393(6681): 175-8, 1998.
- 7). Rocha, B. A.: Stimulant and reinforcing effects of cocaine in monoamine transporter knockout mice. *Eur J Pharmacol.*, Oct 31;479(1-3): 107-15, 2003.
- 8). Ross, J. D., Herin, D. V., Frankel, P. S., et al.: Chronic treatment with a serotonin(2) receptor (5-HT(2)R) agonist modulates the behavioral and cellular response to (+)-3,4-methylenedioxy-methamphetamine [(+)-MDMA]. *Drug Alcohol Depend.*, Feb 1;81(2): 117-27, 2006.
- 9). Salomon, L., Lanteri, C., Godeheu, G., et al.: Paradoxical constitutive behavioral sensitization to amphetamine in mice lacking 5-HT<sub>2A</sub> receptors. *Psychopharmacology (Berl.)*, Sep;194(1): 11-20. Epub 2007 May 19, 2007.
- 10). Shippenberg TS, Hen R, He M.: Region-specific enhancement of basal extracellular and cocaine-evoked dopamine levels following

- constitutive deletion of the Serotonin(1B) receptor. *J Neurochem.*, Jul;75(1): 258-65, 2000.
- 11). Sora, I., Wichems, C., Takahashi, N., et al.: Cocaine reward models: conditioned place preference can be established in dopamine- and in serotonin-transporter knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, Jun 23;95(13): 7699-704, 1998.
  - 12). Sora, I., Hall, F. S., Andrews, A. M., et al.: Molecular mechanisms of cocaine reward: combined dopamine and serotonin transporter knockouts eliminate cocaine place preference. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, Apr 24;98(9): 5300-5, 2001.
  - 13). Takamatsu, Y., Yamamoto, H., Ogai, Y., et al.: Fluoxetine as a potential pharmacotherapy for methamphetamine dependence: studies in mice. *Ann N Y Acad Sci.*, Aug: 1074:295-302, 2006.
  - 14). White, F. J., Kalivas, P. W.: Neuroadaptations involved in amphetamine and cocaine addiction. *Drug Alcohol Depend.* Jun-Jul;51(1-2): 141-53, 1998.
- G. 研究発表
1. 論文発表
    - 1) Kasai, S., Hayashida, M., Sora, I., and Ikeda, K.: Candidate gene polymorphisms predicting individual sensitivity to opioids. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 377(4-6): 269-281 (2008)
    - 2) Uhl, GR., Drgon, T., Liu, QR., Johnson, C., Walther, D., Ujike, H., Komiyama, T., Harano, M., Sekine, Y., Inada, T., Ozaki, N., Iyo, M., Iwata, N., Yamada, M., Sora, I., Chen, CK., Liu, HC., Lin, SK.: Genome-wide association for methamphetamine dependence: convergent results from two samples. *Arch Gen Psychiatry.* 65(3):345-355 (2008)
    - 3) Otani, K., Ujike, H., Sakai, A., Okahisa, Y., Kotaka, T., Inada, T., Harano, M., Komiyama, T., Hori, T., Yamada, M., Sekine, Y., Iwata, N., Iyo, M., Sora, I., Ozaki, N., and Kuroda, S.: Reduced CYP2D6 activity is a negative risk factor for methamphetamine dependence. *Neurosci Lett.* 434(1):88-92 (2008)
    - 4) Ide, S., Minami, M., Ishihara, K., Uhl, GR., Satoh, M., Sora, I., and Ikeda, K.: Abolished thermal and mechanical antinociception but retained visceralchemical antinociception induced by butorphanol in m-opioidreceptor knockout mice. *Neuropharmacology.* 54 : 1182-1188 (2008)
    - 5) Ito, M., Numachi, Y., Ohara, A., and Sora, I.: Hyperthermic and lethal effects of methamphetamine: Roles of dopamine D1 and D2 receptors. *Neuroscience Letters.* 27;438(3):327-9 (2008)
    - 6) Iwakura, Y., Nawa, H., Sora, I., and Chao, MV.: Dopamine D1 Receptor-induced Signaling through TrkB Receptors in Striatal Neurons. *J Biol Chem.* 6;283(23):15799-806 (2008)
    - 7) Asada, M., Ebihara, S., Numachi, Y., Okazaki, T., Yamanda, S., Ikeda, K., Yasuda, H., Sora I, and Arai, H.: Reduced tumor growth in a mouse model of schizophrenia, lacking the dopamine transporter. *Int J Cancer.* 1;123(3):511-8 (2008)
    - 8) Kishimoto, M., Ujike, H., Okahisa, Y., Kotaka, T., Takaki, M., Kodama, M., Inada, T., Yamada, M., Uchimura, N., Iwata, N., Sora, I., Iyo, M., Ozaki, N., and Kuroda, S.: The Frizzled 3 Gene Is Associated with Methamphetamine Psychosis in Japanese Population. *Behavioral and Brain Functions.* 15;4(1):37(2008)
    - 9) Perona, MT., Waters, S., Hall, FS., Sora, I., Lesch, KP., Murphy, DL., Caron, M., and Uhl, GR.: Animal models of depression in dopamine,



- serotonin, and norepinephrine transporter knockout mice: prominent effects of dopamine transporter deletions. *Behav Pharmacol.* 19(5-6):566-74(2008)
- 10) Hashimoto, T., Hashimoto, K., Miyatake, R., Matsuzawa, D., Sekine, Y., Inada, T., Ozaki, N., Iwata, N., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., and Iyo, M.: Association study between polymorphisms in glutathione-related genes and methamphetamine use disorder in a Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 147B(7):1040-6(2008)
- 11) Kishi, T., Ikeda, M., Kitajima, T., Yamanouchi, Y., Kinoshita, Y., Kawashima, K., Inada, T., Harano, M., Komiyama, T., Hori, T., Yamada, M., Iyo, M., Sora, I., Sekine, Y., Ozaki, N., Ujike, H., and Iwata, N.: Alpha4 and beta2 subunits of neuronal nicotinic acetylcholine receptor genes are not associated with methamphetamine-use disorder in the Japanese population. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1139:70-82(2008)
- 12) Kishi, T., Ikeda, M., Kitajima, T., Yamanouchi, Y., Kinoshita, Y., Kawashima, K., Inada, T., Harano, M., Komiyama, T., Hori, T., Yamada, M., Iyo, M., Sora, I., Sekine, Y., Ozaki, N., Ujike, H., and Iwata, N.: Glutamate cysteine ligase modifier (GCLM) subunit gene is not associated with methamphetamine-use disorder or schizophrenia in the Japanese population. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1139:63-69(2008)
- 13) 曾良一郎: 薬物依存 生物学的側面. In: 精神医学対話(松下正明, 加藤敏, 神庭重信編) : 831-840, 弘文堂, 東京 (2008)
- 14) 曾良一郎: 特集 II AD/HD の新しい薬物療法. メチルフェニデートの依存リスク. *精神科* 12(4):310-315 (2008)
- 15) 曾良一郎、笠原好之: トランスポーターの遺伝子改変動物と精神神経疾患. 中枢神経系のトランスポーターをめぐって. *Clinical Neuroscience 月刊臨床神経科学*. 中外医学社. 10(26) :1081-1083 (2008)
- 16) 曾良一郎、福井麻美: 注意欠陥多動性障害 (ADHD) とモノアミントランスポーター. 中枢神経系のトランスポーターをめぐって. *Clinical Neuroscience 月刊臨床神経科学*. 中外医学社. 10(26) :1146-1147 (2008)
- 17) 曾良一郎、猪狩もえ、池田和隆: 薬物依存とメチルフェニデート. シンポジウム「AD/HD の薬物療法-メチルフェニデートを巡って-」*精神神経学雑誌* 110(10) :941-945 (2008)
2. 学会発表
- 1) Sora, I., Ikeda, K., Uhl, GR., and JGIDA.: Human genetics of psychostimulant dependence. *Genetics and Genomics in Drug Addiction Steve LaForge Memorial Symposium, The 39th meeting of the International Narcotics Research Conference (INRC), Charleston, SC, USA [2008/7/15]*
- 2) Arime, Y., Hall, FS., Uhl, GR., and Sora, I.: Prefrontal net blockade ameliorates prepulse inhibition deficits in dopamine transporter knockout mice: involvement of cortical-subcortical pathways. *Tohoku Neuroscience GCOE summer retreat, Matsushima, Japan [2008/8/20-21]*
- 3) Igari, M., Ishihara, K., and Sora, I.: Effect of serotonin 2a receptor antagonist ketanserin on behavioral sensitization in serotonin transporter knockout mice induced by methamphetamine. *Tohoku Neuroscience GCOE summer retreat, Matsushima, Japan [2008/8/20-21]*
- 4) Arime, Y., and Sora, I.: The Effects of

- Monoaminergic Regulation on Cognitive Dysfunction and How It Exerts One's Action. Joint Symposium : Clues to the Pathophysiology and Treatment of Psychiatric Disorders..., 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of JSBP, Toyama, Japan [2008/9/13]
- 5) Sora, I.: Monoamine transporter as a target molecule for psychostimulants. Workshop on Apoptosis in biology and medicine, Sendai, Japan [2008/9/12-14]
  - 6). Yamamoto, H., Takamatsu, Y., Imai, and K.: Kamegaya, E., Hagino, Y., Watanabe, M., Yamamoto, T., Sora, I., Koga, H., and Ikeda, K.: Mop reduction during long-term methamphetamine withdrawal was restored by chronic post-treatment with fluoxetine. The 2nd United States-Japan Joint Workshop on Alcohol-Related Problems, Yokohama [2008/9/15-19]
  - 7). Okahisa, Y., Ujike, H., Kotaka, T., Kishimoto, M., Inada, T., Harano, M., Uchimura, N., Komiyama, T., Hori, T., Yamada, M., Sekine, Y., Iwata, N., Iyo, M., Sora, I., Ozaki, N., and Kuroda, S.: Association study between the cannabinoid receptor 2 gene and patients with methamphetamine dependence/psychosis, XIV WPA World Congress of Psychiatry, Prague, Czech Republic [2008/9/ 19-25]
  - 8). Kotaka, T., Okahisa, Y., Ujike, H., Takaki, M., Nakata, K., Inada, T., Yamada, M., Uchimura, N., Iwata, N., Sora, I., Iyo, M., Ozaki, N., and Kuroda, S.: The association study between the G72 gene and methamphetamine psychosis. □□ World Congress on Psychiatric Genetics (WCPG 2008) Osaka, Japan [2008/10/ 11-15]
  - 9). Okahisa, Y., Ujike, H., Kotaka, T., Takaki, M., Nakata, K., Inada, T., Uchimura, N., and Yamada, M.: Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S. Association between the cannabinoid receptor 1 gene and patients with methamphetamine dependence. □□ World Congress on Psychiatric Genetics (WCPG 2008) Osaka, Japan [2008/10/ 11-15]
  - 10). Usui, H., Yoshimura, T., Yoshimi, A., Takahashi, N., Saito, S., Aleksic, B., Ishihara, R., Ujike, H., Inada, T., Yamada, M., Uchimura, N., Iwata, N., Sora, I., Iyo, M., and Ozaki, N.: Association study between GDNF and methamphetamine dependence in the Japanese population. XV□th World Congress on Psychiatric Genetics (WCPG 2008) Osaka, Japan [2008/10/11-15]
  - 11). Okochi, T., Kishi, T., Ikeda, M., Kitajima, T., Kinoshita, Y., Kawashima, K., Tsunoka, T., Okumura, T., Inada, T., Yamada, M., Uchimura, N., Iyo, M., Sora, I., Ozaki, N., Ujike, H., and Iwata, N.: Genetic association study between NRG1 and Japanese methamphetamine use disorder. XV□th World Congress on Psychiatric Genetics (WCPG 2008) Osaka, Japan [2008/10/11-15]
  - 12). Kasahara, Y., Li, B.J., Arime, Y., Yamashita, M., Sora, I.: Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of dopamine transporter knockout mice. Neuroscience Workshop for Young Scientists. GCOE. Shanghai [2008/10/17]
  - 13). Nishizawa, D., Hasegawa, J., Kasai, S., Ujike, H., Ozaki, N., Sekine, Y., Inada, T., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Iyo, M., Iwata, N., Sora, I., Higuchi, S., and Ikeda, K.: Association of *GIRK3* gene polymorphisms with methamphetamine and alcohol dependence. The American Society Of Human Genetics 58th Annual Meeting, Philadelphia, PA, USA [2008/11/ 11-15]

- 14). Arime, Y., Hall, FS., Uhl, GR., and Sora, I.: Prefrontal NET blockade ameliorates prepulse inhibition deficits in dopamine transporter knockout mice: involvement of cortical-subcortical pathways. The Society for Neuroscience (SFN) 38th Annual Meeting, Washington, DC, USA [2008/11/16]
- 15). Sumida, K., Sora, I., and Frye, CA.: The effects of progesterone on arousal and affective behavior of wildtype and dopamine transporter knock out mice. The Society for Neuroscience (SFN) 38th Annual Meeting, Washington, DC, USA [2008/11/16]
- 16). Moe, I., Piao, YS., Ito, M., Ohara, A., Kikura-Hanajiri, R., Goda, Y., Hall, FS., Uhl, GR., Lesch, KP., Murphy, D L., and Sora, I.: Toxicity induced by MDMA analogue 'methyline'. The Society for Neuroscience (SFN) 38th Annual Meeting, Washington, DC, USA [2008/11/19]
- 17). 曾良一郎：精神疾患モデルとしてのモノアミン輸送体欠損マウス。シンポジウム精神疾患とそのモデル小動物の表現型解析社）日本実験動物学会第55回総会/日本実験動物技術者協会第42回総会 合同大会，仙台 [2008/5/15]
- 18). 曾良一郎：精神疾患の分子基盤。第2回ソニーコンピュータサイエンス研究所 (CSL) 設立 20 周年記念連続講演会，東京 [2008/5/26]
- 19). 曾良一郎：薬物依存とメチルフェニデート。発達障害治療ガイドライン～コンサータ適正使用ガイドと塩酸メチルフェニデートの功罪～ 第50回日本小児神経学会総会 夜間集会 2(薬事委員会)：イブニングセミナー 東京 [2008/5/30]
- 20). 曾良一郎：シンポジウム 17 AD/HD の薬物療法-メチルフェニデートを巡って- 薬物依存とメチルフェニデート。第104回日本精神神経学会総会，東京 [2008/5/30]
- 21). 福島攝、沈昊偉、畑春実、小原可久、近江香予、猪狩もえ、池田和隆、沼知陽太郎、小林秀昭、曾良一郎：モノアミントランスポーター欠損が覚せい剤による逆耐性現象形成に与える影響。トランスポーター研究会。京都 [2008/6/7-8]
- 22). 有銘預世布、曾良一郎：Effects of NET blockade on PPI deficits in DAT KO mice: involvement of cortico-subcortico pathway. 第30回日本生物学的精神医学会，富山 [2008/9/12]
- 23). 岡久祐子、氏家寛、小高辰也、高木学、中田謙二、稲田俊也、内村直尚、山田光彦、岩田仲生、伊豫雅臣、曾良一郎、尾崎紀夫、黒田重利：RGS9 遺伝子多型と統合失調症および覚せい剤依存症の関連研究。第30回日本生物学的精神医学会，富山 [2008/9/12]
- 24). 小高辰也、氏家寛、岡久祐子、高木学、中田謙二、稲田俊也、山田光彦、内村直尚、岩田仲生、曾良一郎、伊豫雅臣、尾崎紀夫、黒田重利：G72 遺伝子と覚せい剤精神病との関連。第30回日本生物学的精神医学会，富山 [2008/9/13]
- 25). 臼井比奈子、吉村智子、吉見陽、高橋長秀、齋藤真一、Branko Aleksic、石原良子、氏家寛、稲田俊也、山田光彦、内村直尚、岩田仲生、曾良一郎、伊豫雅臣、尾崎紀夫：GDNF 遺伝子とメタンフェタミン使用障害との関連解析。第30回日本生物学的精神医学会，富山 [2008/9/13]
- 26). 橋本佐、宮武良輔、伊豫雅臣、橋本謙二、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、氏家寛：日本人にお

ける覚せい剤精神障害とグルタチオン関連遺伝子多型の相関研究. 第43回日本アルコール・薬物医学会, 第20回日本アルコール精神医学会, 第11回ニコチン・薬物依存研究フォーラム, 第28回アルコール医学生物学研究会, 平成20年度合同学術総会, 横浜 [2008/9/15]

- 27). 高松幸雄、萩野洋子、山本秀子、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の注意と学習に対する methylphenidate の効果. 第18回日本臨床精神神経薬理学会・第38回日本神経精神薬理学会合同年会, 東京 [2008/10/1]
- 28). Nishizawa D、Hasegawa J、Kasai S、Ujike H、Ozaki N、Sekine Y、Inada T、Harano M、Komiyama T、Yamada M、Iyo M、Iwata N、Sora I、Higuchi S、Ikeda K：GIRK チャネル遺伝子 *GIRK3* の遺伝子多型とメタンフェタミン依存症及びアルコール依存症との関連. 第38回日本神経精神薬理学会(JSNP), 東京 [2008/10/1-3]
- 29). 猪狩もえ、石原佳奈、曾良一郎：メタンフェタミン誘発性逆耐性形成へのセロトニン受容体の関与. Effects of selective serotonin receptor antagonists on methamphetamine induced behavioral sensitization in serotonin transporter knockout mice. 第38回日本神経精神薬理学会(JSNP), 東京 [2008/10/2]

3. その他  
なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし