

Piccolo C2A ドメインでは111と番号をつけた系統が当該遺伝子の発現量が多かったため、その生後1日目のマウス脳を用いて Piccolo C2A ドメインの発現量をリアルタイム RT-PCR 法で測定したところ、mRNA が 1.5 倍に増加していた。以降の実験は、本マウスを用い、またコントロールには、Piccolo C2A 過剰発現マウスと同腹の野生型マウスを用いた (選別の過程を図 8 に示す)。同様に、Shati 過剰発現マウスについても選別を行い、コントロールと比較して生後1日目に1.3倍のShati mRNAを発現していた011の系統を実験に用いた。本年度は、生育が早く、行動実験可能な数のマウスが確保できた Piccolo C2A ドメイン過剰発現マウスの結果を示す。

5. Social interaction 試験

図 9 に示すようにコントロールマウスと比較して Piccolo C2A ドメイン過剰発現マウスは、未知のマウスとの接触時間が有意に減少し、他者との社会性が減少していた。

6. 強制水泳試験法

図 10 に示すように 10 分間の強制水泳をコントロールマウスと Piccolo C2A ドメイン過剰発現マウスに課したところ、コントロールマウスと比較して Piccolo C2A ドメイン過剰発現マウスに無動時間の有意な延長が観察された。このことから、Piccolo C2A ドメイン過剰発現マウスは、うつ様症状を示すことが考えられる。

7. 条件付場所嗜好 (Conditioned Place Preference; CPP) 試験

0.3mg/kg のメタンフェタミンは、コントロ

ールマウスにおいて薬物依存を誘導しない程度の低濃度である。図 11 に示すように、Piccolo C2A ドメイン過剰発現マウスは、メタンフェタミン投与を行った部屋への嗜好性がコントロールマウスより高まっていた。このことは、Piccolo C2A ドメインの過剰発現によって依存性薬物への感受性が高まったことを示すと考えられる。

図 6(A) Expression vector of Piccolo C2A domain and Shati.

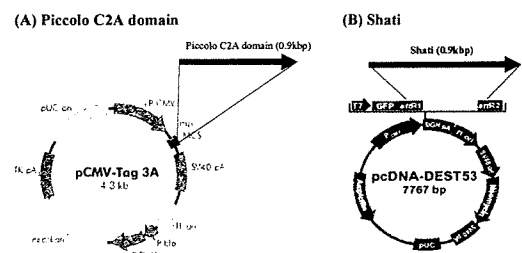


図7 Piccolo C2A transgenic mouse

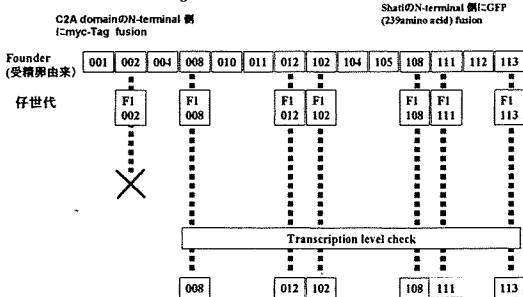


図8 Social interaction data of Piccolo C2A domain transgenic mouse

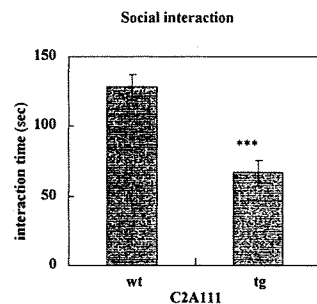


図9 Immobility time of Piccolo C2A domain transgenic mouse in forced swim test

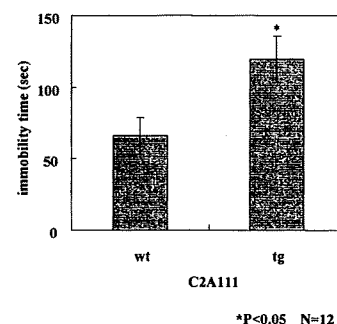
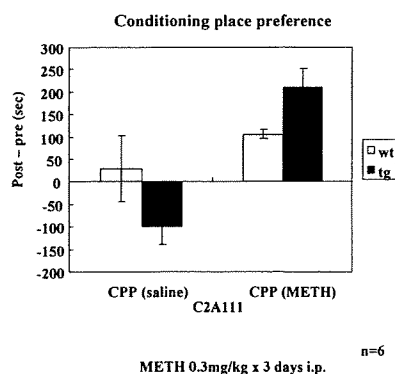


図10 Conditioning place preference of Piccolo C2A Tg 111 mouse



D 考察

本研究において、shati とピッコロという2つの薬物依存形成に関与する可能性の高いタンパクを同定および見出した。shati は、N-アセチルトランスフェラーゼと類似の構造を持つことから NAT18 としても NCBI に登録されている (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/viewer.fcgi?db=nucore&id=134288911>)⁽¹³⁾。しかし、生理活性についての研究はほとんどなされていない。N-アセチルトランスフェラーゼは重要な神経伝達物質の1つであるアセチルコリンの合成に不可欠な酵素であり、本タンパクがアセチルコリンの合成・分泌に関与している可能性も考えられる。薬物依存の形成にはドパミンだけでなく記憶・学習も重要なファクターの1つであることから、shati のドパミンとアセチルコリン産生・分泌への影響については今後の検討課題である。特に本研究でピッコロは、インシュリン分泌を調節するタンパクとして報告されているが⁽¹⁴⁾、ドパミンの遊離量も調節している可能性が本研究から示された。

ピッコロのドパミン遊離量調節には、生合成よりも再取り込みに関わっている、

即ち、ドパミントランスポーターの細胞内局在化を示唆する研究成果も得ており、今後は、培養細胞を用いてこれらの仮説を証明したいと考えている。これらのことを *in vivo* で一挙に解決するために、両遺伝子の過剰発現マウスおよび shati マウスの遺伝子欠損マウスの作成に着手した。繁殖ならびに実験に使用するために、多くの時間とマンパワーを費やしたため、一般行動に実験結果しか本年は示すことは出来なかったが、社交性に欠けることや、うつ様の傾向があること、また、覚せい剤への場所嗜好性が強いことを示すことが出来た。

E. 結論

今までも薬物依存形成に関連することが報告されているタンパクはいくつかあるが、Key タンパクとなるものについての統一した見解は得られていないが、本研究で見出した2つのタンパクが薬物依存形成に関わっていることを示すことが出来た。CMV プロモーターを用いた遺伝子過剰発現マウスの作成を試みた。今後、これら遺伝子組み換えマウスを用いて、詳細な生理機能を明らかにしていきたい。

[参考文献]

1. Niwa M, Nitta A, Yamada K, Nabeshima T.: The roles of glial cell line-derived neurotrophic factor, tumor necrosis factor-alpha, and an inducer of these factors in drug dependence. *J. Pharmacol. Sci.*, 104 (2): 116-121, 2007
2. Mizoguchi H, Yamada K, Mouri A, Niwa M, Mizuno T, Noda Y, Nitta A, Itohara S, Banno Y, Nabeshima T.: Role of matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of MMP

- in methamphetamine-induced behavioral sensitization and reward: implications for dopamine receptor down-regulation and dopamine release. *J. Neurochem.* 102 (5): 1548-1560, 2007
3. Mizoguchi H, Yamada K, Niwa M, Mouri A, Mizuno T, Noda Y, Nitta A, Itohara S, Banno Y, Nabeshima T.: Reduction of methamphetamine-induced sensitization and reward in matrix metalloproteinase-2 and -9 deficient mice: *J. Neurochem.* 100 (6): 1579-1588, 2007
 4. Ishikawa K, Nitta A, Mizoguchi H, Mohri A, Murai R, Miyamoto Y, Noda Y, Kitaichi K, Yamada K, Nabeshima T.: Effects of single and repeated administration of methamphetamine or morphine in neuroglycan C gene expression in the rat brain: *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 9 (4): 407-415, 2007
 5. Nakajima A, Yamada K, Nagai T, Uchiyama T, Miyamoto Y, Mimiya T, He J, Nitta A, Mizuno M, Tran MH, Seto A, Yoshimura M, Kitaichi K, Hasegawa T, Saito K, Yamada Y, Seshima M, Sekikawa K, Kim HC, Nabeshima T.: Role of tumor necrosis factor-alpha in methamphetamine-induced drug dependence and neurotoxicity: *J Neurosci* 24 (9): 2215-2225, 2004
 6. Niwa M, Nitta A, Shen L, Noda Y, Nabeshima.: 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 (1) 167-171 (2007)
 7. Niwa M., Nitta A., Yamada Y, Nakajima A, Saito K, Seshima M, Noda Y, Nabeshima T.: Tumor Necrosis factor and its inducer inhibit morphine-induced rewarding effects and sensitization. *Biol. Psychiatry.* 62 (6): 658-668 (2007)
 8. Niwa M, Nitta A, Yamada Y, Nakajima A, Saito K, Seshima M, Shen L, Noda Y, Furukawa S, Nabeshima T.: An inducer for glial cell line-derived neurotrophic factor and tumor necrosis factor-alpha protects against methamphetamine-induced rewarding and sensitization. *Biol. Psychiatry* 61 (7): 890-901 (2007)
 9. Diatchenko L, Lau YF, Campbell AP, Chenchik A, Moqadam F, Huang B, Lukyanov S, Lukyanov K, Gurskaya N, Sverdlov ED, Siebert PD.: Suppression subtractive hybridization: a method for generating differentially regulated or tissue-specific cDNA probes and libraries. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 6025- 6030 (1996)
 10. Gurskaya NG, Diatchenko L, Chenchik A, Siebert PD, Khaspekov GL, Lukyanov KA, Vagner LL, Ermolaeva OD, Lukyanov SA, Sverdlov ED.: Equalizing cDNA subtraction based on selective suppression of polymerase chain reaction: cloning of Jurkat cell transcripts induced by phytohemagglutinin and phorbol 12-myristate 13-acetate. *Anal Biochem* 240: 90 -97. (1996)
 11. Noda Y, Miyamoto Y, Mamiya T, Kamei H, Furukawa H, Nabeshima T., Involvement of dopaminergic system in phencyclidine-induced place preference in mice pretreated with phencyclidine repeatedly. *J Pharmacol Exp Ther* 286: 44 -51. (1998)

12. Schechter MD, Calcagnetti DJ Continued trends in the conditioned place preference literature from 1992 to 1996, inclusive, with a crossindexed bibliography. *Neurosci Biobehav Rev* 22: 827–846. (1998)

13. Shibasaki T, Sunaga Y, Seino S: Integration of ATP, cAMP, and Ca²⁺ signals in insulin granule exocytosis. *Diabetes* 53: S59-62 (2004)

14. Blackshaw S, Harpavat S, Trimarchi J, Cai L, Huang H, Kuo WP, Weber G., Lee K, Fraioli, RE, Cho SH., Yung R, Asch, E, Ohno-Machado,., Wong WH, Cepko, C.L.: Genomic analysis of mouse retinal development. *PLoS Biol.* 2 (9), E247 (2004)

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Niwa, M., Nitta, A., Shen, L., Noda, Y. and Nabeshima, T.: Involvement of glial cell-line derived neurotrophic factor inhibitory effects of a hydrophobic dipeptide Leu-□le on morphine-induced sensitization and rewarding effects. *Behav. Brain Res.*, 179, 167-171 (2007)

2) Alkam, T., Nitta, A., Mizoguchi, H., Itoh, A. and Nabeshima, T.: A natural scavenger of peroxynitrites, rosmarinic acid, protects against impairment of memory induced by A β_{25-35} . *Behav. Brain Res.*, 180, 139-145 (2007)

3) Murai, R., Noda, Y., Matsui, K., Kamei, H., Mouri, A., Matsuba, K., Nitta, A., Furukawa, H. and Nabeshima, T.: Hypofunctional glutamatergic neurotransmission in the prefrontal cortex is involved in the emotional deficit induced by repeated treatment with

phencyclidine in mice: implications for abnormalities of glutamate release and NMDA-CaMK□ signaling. *Behav. Brain Res.*, 180, 152-160 (2007)

4) Niwa, M., Nitta, A., Yamada, Y., Nakajima, A., Saito, K., Seishima, M., Shen, L., Noda, Y., Furukawa, S. and Nabeshima, T.: An inducer for glial cell line-derived neurotrophic factor and tumor necrosis factor- α protects against methamphetamine-induced rewarding effects and sensitization. *Biol. Psychiatry*, 61, 890-901 (2007)

5) Niwa, M., Nitta, A., Yamada, Y., Nakajima, A., Saito, K., Seishima, M., Noda, Y. and Nabeshima, T.: Tumor necrosis factor- α and its inducer inhibit morphine-induced rewarding effects and sensitization. *Biol. Psychiatry*, 62, 658-668 (2007)

6) Yan, Y., Yamada, K., Niwa, M., Nagai, T., Nitta, A. and Nabeshima, T.: Enduring vulnerability to reinstatement of methamphetamine-seeking behavior in glial cell line-derived neurotrophic factor mutant mice. *FASEB J.*, 21, 1994-2004 (2007)

7) Mizoguchi, H., Yamada, K., Niwa, M., Mouri, A., Mizuno, T., Noda, Y., Nitta, A., Itohara, S., Banno, Y. and Nabeshima, T.: Reduction of methamphetamine-induced sensitization and reward in matrix metalloproteinase-2 and -9 deficient mice. *J. Neurochem.*, 100, 1579-1588 (2007)

8) Mizoguchi, H., Yamada, K., Mouri, A., Niwa, M., Mizuno, T., Noda, Y., Nitta, A., Itohara, S., Banno, Y. and Nabeshima, T.: Role of matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of MMP in methamphetamine-induced behavioral sensitization and Reward: implications for dopamine receptor down-regulation and dopamine release. *J. Neurochem.*, 102; 1548-1560 (2007)

9) Niwa, M., Nitta, A., Mizoguchi, H., Ito, Y., Noda, Y., Nagai, T. and Nabeshima, T.: A

- novel molecule 'shati' is involved in methamphetamine-induced hyperlocomotion, sensitization, and conditioned place preference. *J. Neurosci.*, 27, 7604-7615 (2007)
- 10) Amioka, K., Kuzuya, T., Kushihara, H., Ejiri, M., Nitta, A. and Nabeshima, T.: Carvedilol increases ciclosporin bioavailability by inhibiting P-glycoprotein-mediated transport. *J. Pharm. Pharmacol.*, 59, 1383-1387 (2007)
 - 11) Wang, D., Noda, Y., Tsunekawa, H., Zhou, Y., Miyazaki, M., Senzaki, K., Nitta, A. and Nabeshima, T.: Role of NMDA receptors in antidepressant-like effects of sigma₁ receptor agonist SA-4503 in olfactory bulbectomized rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 322, 1305-1314 (2007)
 - 12) Niwa, M., Nitta, A., Yamada, K. and Nabeshima, T.: The roles of glial cell line-derived neurotrophic factor, Tumor Necrosis Factor- α , and an inducer of these factors in drug dependence. *J. Pharmacol. Sci.*, 104, 116-121 (2007)
 - 13) Mouri, A., Noda, Y., Noda, A., Nakamura, T., Tokura, T., Yura, Y., Nitta, A., Furukawa, H. and Nabeshima, T.: Involvement of a dysfunctional dopamine-D1/NMDA-NR1 and CaMK α pathway in the impairment of latent learning in a model of schizophrenia induced by phencyclidine. *Mol. Pharmacol.*, 71, 1598-1609 (2007)
 - 14) Wang, D., Noda, Y., Zhou, Y., Nitta, A., Furukawa H. and Nabeshima, T.: Synergistic effect of combined treatment with risperidone and galantamine on phencyclidine-induced impairment of latent visuospatial learning and memory: role of nAChR activation-dependent increase of dopamine D₁ receptor-mediated neurotransmission. *Neuropharmacology*, 53, 379-389 (2007)
 - 15) Wang, D., Noda, Y., Zhou, Y., Mouri, A., Mizoguchi, H., Nitta, A., Chen, W. and Nabeshima, T.: The allosteric potentiation of nicotinic acetylcholine receptors by galantamine ameliorates the cognitive dysfunction in beta amyloid₂₅₋₃₅ i.c.v.-injected mice: involvement of dopaminergic systems. *Neuropsychopharmacology*, 32, 1261-1271 (2007)
 - 16) Yan, Y., Yamada, K., Mizoguchi, H., Noda, Y., Nagai, T., Nitta, A. and Nabeshima, T.: Reinforcing effects of morphine are reduced in tissue plasminogen activator (tPA)-knockout mice. *Neuroscience*, 146, 50-59 (2007)
 - 17) Alkam, T., Nitta, A., Mizoguchi, H., Saito, K., Seshima, M., Itoh, A., Yamada, K. and Nabeshima, T.: Restraining tumor necrosis factor-alpha by thalidomide prevents the Abeta-induced impairment of recognition memory in mice. *Behav. Brain Res.*, 189, 100-106 (2008)
 - 18) Niwa, M., Nitta, A., Cen, X., Kitaichi, K., Ozaki, N., Yamada, K. and Nabeshima, T.: A novel molecule 'shati' increases dopamine uptake via the induction of tumor necrosis factor- α in pheochromocytoma-12 cells. *J. Neurochem.*, 107, 1697-1708 (2008)
 - 19) Kawanokuchi, J., Shimizu, K., Nitta, A., Yamada, K., Mizuno, T., Takeuchi, H. and Suzumura, A.: Production and functions of IL-17 in microglia. *J. Neuroimmunol.*, 194, 54-61 (2008)
 - 20) Alkam, T., Nitta, A., Mizoguchi, H., Itoh, A., Murai, R., Nagai, T., Yamada, K. and Nabeshima, T.: The extensive nitration of neurofilament light chain in the hippocampus is associated with the cognitive impairment induced by amyloid β in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 327, 137-147 (2008)
 - 21) Cen, X., Nitta, A., Ibi, D., Zhao, Y., Niwa, M., Taguchi, K., Hamada, M., Ito, Y., Ito, Y., Wang, L. and Nabeshima, T.: Identification of Piccolo as a regulator of behavioral plasticity and dopamine transporter internalization. *Mol. Psychiatry*, 13, 451-463 (2008)
 - 22) Villard, V., Espallergues, U., Keller, E., Alkam, T., Nitta, A., Yamada, K., Nabeshima, T., Vamvakides, A. and Maurice, T.:

- Anti-amnesic and neuroprotective effects of the aminotetrahydrofuran derivative ANAVEX1-41 against amyloid β_{25-35} -induced toxicity in mice. *Neuropsychopharmacology*, in press.
- 23) Nitta, A.: The state of drug dependence. In "Technology at a Glance 2007", Ed. by Nagoya University, Nagoya, Japan (2008)
- 24) Koike, H., Ibi, D., Mizoguchi, H., Nagai, T., Nitta, A., Takuma, K., Nabeshima, T., Yoneda, Y. and Yamada, K.: Behavioral abnormality and pharmacologic response in social isolation-reared mice. *Behav. Brain Res.*, 202, 114–121 (2009)
- 25) Villard, V., Espallergues, U., Keller, E., Alkam, T., Nitta, A., Yamada, K., Nabeshima, T., Vamvakides, A. and Maurice, T.: Anti-amnesic and neuroprotective effects of the aminotetrahydrofuran derivative ANAVEX1-41 against amyloid β_{25-35} -induced toxicity in mice. *Neuropsychopharmacology*, 34, 1552-1566 (2009)
- 26) Ibi, D., Nagai, T., Kitahara, Y., Mizoguchi, H., Koike, H., Shiraki, A., Takuma, K., Kamei, H., Noda, Y., Nitta, A., Nabeshima, T., Yoneda, Y. and Yamada, K.: Neonatal polyI:C treatment in mice results in schizophrenia-like behavioral and neurochemical abnormalities in adulthood. *Neurosci. Res.*, 64, 297–305 (2009)
- 27) Ibi D, Nagai T, Koike H, Kitahara Y, Mizoguchi H, Niwa M, Jaaro-Peled H, Nitta A, Yoneda Y, Nabeshima T, Sawa A, Yamada K.: Combined effect of neonatal immune activation and mutant DISC1 on phenotypic changes in adulthood. *Behav Brain Res.* 206, 32-37 (2010)
- 28) Ibi D, Nitta A, Ishige K, Cen X, Ohtakara T, Nabeshima T, Ito Y: Piccolo knockdown-induced impairments of spatial learning and long-term potentiation in the hippocampal CA1 region. *Neurochem Int.* 56, 77-83 (2010)
- 29) Kurata K, Maruyama S, Kato S, Sato W, Yamamoto J, Ozaki T, Nitta A, Nabeshima T, Morita Y, Mizuno M, Ito Y, Yuzawa Y, Matsuo S. Tissue-type plasminogen activator deficiency attenuates peritoneal fibrosis in mice. *Am J Physiol Renal Physiol.* 297, F1510-1517 (2010)
- 30) Alkam T, Nitta A, Furukawa-Hibi Y, Niwa M, Mizoguchi H, Yamada K, Nabeshima T. Oral supplementation with Leu-Ile, a hydrophobic dipeptide, prevents the impairment of memory induced by amyloid beta in mice via restraining the hyperphosphorylation of extracellular signal-regulated kinase. *Behav Brain Res.* In press
- 31) Ohki M, Ohki Y, Ishihara M, Nishida C, Tashiro Y, Akiyama H, Komiyama H, Lund LR, Nitta A, Yamada K, Zhu Z, Ogawa H, Yagita H, Okumura K, Nakauchi H, Werb Z, Heissig B, Hattori K. Tissue type plasminogen activator regulates myeloid-cell dependent neoangiogenesis during tissue regeneration. *Blood.* In press
- 32) Katsuno M, Adachi H, Minamiyama M, Waza M, Doi H, Kondo N, Mizoguchi H, Nitta A, Yamada K, Banno H, Suzuki K, Tanaka F, Sobue G, Disrupted TGF-beta signaling in spinal and bulbar muscular atrophy. *J. Neurosci.* in press
- 33) 新田淳美：精神・神経変性疾患治療薬と精神疾患関連遺伝子の発見. unite 2008 (和文シーズ集), 名古屋大学編, 名古屋, 27-28 (2008)
- 34) 日比陽子, 新田淳美, 鍋島俊隆, 山田清文：脳由来神経栄養因子およびグリア細胞由来神経栄養因子と神経精神疾患との関係. *日本神経精神薬理学雑誌* 29, 85-88 (2009)

2. 学会発表

- 1) Nitta, A., Cen, X., Niwa, M., Ohya, Y., Yamada, Y., Nakajima, A., Saito, K., Seishima, M., Shen, L., Suzuki, M., Saito, K., Noda, Y., Furukawa, S. and Nabeshima, T.: The blocking mechanisms of Leu- Ile against methamphetamine and morphine dependence in mice. 69th Annual Meeting of College on Problems of Drug Dependence (Quebec City, Canada, June 16-21, 2007)
- 2) Nabeshima, T., Niwa, M., Yamada, K., Saito, K., Seishima, M., Noda, Y. and Nitta, A.: Tumor necrosis factor- α and its inducer inhibit drug-induced dependence. 69th Annual Meeting of College on Problems of Drug Dependence (Quebec City, Canada, June 16-21, 2007)
- 3) Mizoguchi, H., Yamada, K., Niwa, M., Mouri, A., Mizuno, T., Noda, Y., Nitta, A., Itohara, S., Banno, Y. and Nabeshima, T.: Reduction of methamphetamine-induced sensitization and reward, but not cognitive impairment, in matrix metalloproteinase-2 and -9 deficient mice. 37th Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2007), San Diego, California, U.S.A. (November 3-7, 2007)
- 4) Yan, Y., Yamada, K., Niwa, M., Nagai, T., Nitta, A. and Nabeshima, T.: Enduring vulnerability to reinstatement of methamphetamine-seeking behavior in glial cell line-derived neurotrophic factor mutant mice. 37th Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2007), San Diego, California, U.S.A. (November 3-7, 2007)
- 5) Nitta, A., Ishikawa, K., Mizoguchi, H., Mouri, A., Murai, R., Miyamoto, Y., Noda, Y., Kitaichi, K., Yamada, K. and Nabeshima, T.: Effects of single and repeated administration of methamphetamine or morphine on neuroglycan C gene expression in the rat brain. 37th Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2007), San Diego, California, U.S.A. (November 3-7, 2007)
- 6) Kushida, S., Hori, N., Kimoto, K., Nitta, A., Nabeshima, T. and Onozuka, M.: Changes of masticatory activity influenced the dopamine release levels in the hippocampus. 37th Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2007), San Diego, California, U.S.A. (November 3-7, 2007)
- 7) Alkam, T., Nitta, A., Mizoguchi, H., Itoh, A. and Nabeshima, T.: A natural scavenger of peroxynitrite, rosmarinic acid, protects against impairment of memory induced by Abeta(25-35). 37th Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2007), San Diego, California, U.S.A. (November 3-7, 2007)
- 8) Furukawa-Hibi, Y., Ito, Y., Matsumoto, M., Iemura, S.-I., Natsume, T., Watanabe, K., Nitta, A. and Motoyama, N.: Oxidative stress induces the FOXO activation by dephosphorylation. 37th Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2007), San Diego, California, U.S.A. (November 3-7, 2007)
- 9) Niwa, M., Nitta, A., Yamada, Y., Saito, K., Seishima, M., Shen, L., Noda, Y. and Nabeshima, T.: Inhibitory effects of TNF- α and its inducer on morphine-induced rewarding effects and behavioral sensitization. 37th Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2007), San Diego, California, U.S.A. (November 3-7, 2007)
- 10) Yan, Y., Yamada, K., Niwa, M., Nagai, T., Nitta, A. and Nabeshima, T.: Enduring vulnerability to reinstatement of methamphetamine-seeking behavior in glial cell line-derived neurotrophic factor mutant mice. 第111回日本薬理学会近畿部会(名古屋, 2007.6.15)
- 11) Wang, D., Noda, Y., Nitta, A. and Nabeshima, T.: Allosteric potentiation of nicotinic acetylcholine receptors by galantamine ameliorates the cognitive dysfunction in beta amyloid₂₅₋₃₅ i.c.v.-injected

mice: involvement of dopaminergic systems. 第 111 回日本薬理学会近畿部会 (名古屋, 2007.6.15)

12) 串田祥生, 堀紀雄, 木本克彦, 豊田實, 新田淳美, 鍋島俊隆, 小野塚実: 軟性食餌飼育がドパミン遊離量に及ぼす影響. (Effect of Semi-fluid diet breeding on the hippocampal dopamine release.) 第30回日本神経科学大会, 第50回日本神経化学学会大会, 第17回日本神経回路学会大会合同学会 (横浜, 2007.9.10-12)

13) Tursun Alkam, Atsumi Nitta, Hiroyuki Mizoguchi, Akio Itoh, Toshitaka Nabeshima: A natural scavenger of peroxynitrites, rosmarinic acid, protects against impairment of memory induced by Abeta (25-35). 第30回日本神経科学大会, 第50回日本神経化学学会大会, 第17回日本神経回路学会大会合同学会 (横浜, 2007.9.10-12)

14) 溝口博之, 山田清文, 丹羽美苗, 毛利彰宏, 野田幸裕, 新田淳美, 糸原重美, 坂野喜子, 鍋島俊隆: メタンフェタミン連続投与による異常行動とマトリクスメタロプロテアーゼの生理活性変化. 第42回日本アルコール・薬物医学会, 第19回日本アルコール精神医学会, 第10回ニコチン・薬物依存研究フォーラム平成19年度合同学術総会 (大津, 2007.9.28-29)

15) 新田淳美, 奥野友香, 曾南, 丹羽美苗, 宮崎雅之, 野田幸裕, 鍋島俊隆: ストレス誘発うつ病モデル動物におけるニコチン連続投与による抗うつ作用. 第42回日本アルコール・薬物医学会, 第19回日本アルコール精神医学会, 第10回ニコチン・薬物依存研究フォーラム平成19年度合同学術総会 (大津, 2007.9.28-29)

16) 新田淳美, 古川昭栄, 山田清文, 鍋島俊隆: 疎水性ジペプチドによる神経栄養因子誘導と精神・神経疾患治療薬への可能性. 第35回薬物活性シンポジウム (広島, 2007.11.29-30)

17) 山田清文, Yijin YAN, 永井拓, 溝口博之, 新田淳美, 鍋島俊隆: 遺伝子変異マウスを用いた薬物依存モデルの行動解析. (シンポ

ジウム「精神疾患とその病態モデル小動物の表現型解析」) 第55回日本実験動物学会総会, 第42回日本実験動物技術者協会総会合同大会 (日本実験動物科学技術 2008) (仙台, 2008.5.15-17)

18) 丹羽美苗, 新田淳美, 溝口博之, 伊藤康友, 野田幸裕, 永井拓, 尾崎紀夫, 鍋島俊隆: メタンフェタミン依存関連分子‘Shati’の生理機能の解明. 第13回日本行動薬理研究会 (千葉, 2008.6.6)

19) 日比 (古川) 陽子, 新田淳美, 池田武史, 森下幸治, 鍋島俊隆, 山田清文: ジペプチド Leu-1le は強制水泳によって誘導されるうつ様症状を改善する. 第13回日本行動薬理研究会 (千葉, 2008.6.6)

20) Tursun ALKAM, Atsumi NITTA, Hiroyuki MIZOGUCHI, Kuniaki SAITO, Mitsuru SESHIMA, Akio ITOH, Kiyofumi YAMADA, Toshitaka NABESHIMA: Restraining tumor necrosis factor-alpha by thalidomide prevents the Amyloid beta-induced impairment of recognition memory in mice. 第113回日本薬理学会近畿部会 (岡山, 2008.6.20)

21) 小原雅美, 山下直也, 内田穰, ALKAM Tursun, 新田淳美, 中村史雄, 鍋島俊隆, 五嶋良郎: Aβ (25-35) 脳室内投与による記憶障害マウスにおけるリン酸化 CRMP2 の役割. 第31回日本神経科学大会 (東京, 2008.7.9-11)

22) 丹羽美苗, 新田淳美, 溝口博之, 伊藤康友, 野田幸裕, 永井拓, 尾崎紀夫, 鍋島俊隆: メタンフェタミン依存における“shati”の生理機能の解明. 第31回日本神経科学大会 (東京, 2008.7.9-11)

23) 宮川泰宏, 石黒陽子, 新田淳美, 石黒直樹, 山田清文: 関節破壊の進んだ重症リウマチ患者におけるレミケードの効果. 医療薬学フォーラム 2008 (東京, 2008.7.12-13)

24) 新田淳美: GDNF-AVVを用いたマウス薬物依存再燃に対する効果と新たに見出した分子“shati”の生理機能. (招待講演) 自治医科大学内科学講座神経内科講演会 (下野, 2008.9.4)

25) 新田淳美, 丹羽美苗, 山田裕一郎, 山田清文, 鍋島俊隆: グリア細胞株由来神経栄養因子および腫瘍壊死因子産生誘導を誘導するジペプチド Leu-1le の薬物依存治療薬としての可能性. (シンポジウム 2「慢性・

- 難治性疾患治療を目指した最新のトランスレーショナル・リサーチ」 生体機能と創薬シンポジウム 2008 (東京, 2008.9.5-6)
- 26) 新田淳美: 新規タンパク血中濃度測定による精神疾患早期診断キットの開発. 第6回次世代医療システム産業化フォーラム 2008 (大阪, 2008.9.10)
- 27) 日比陽子, 新田淳美, 池田武史, 森下幸治, 鍋島俊隆, 山田清文: ジペプチド Leu-Ile は連続強制水泳によって誘導されるうつ様症状を抑制する. 第51回日本神経化学会 (富山, 2008.9.11-13)
- 28) 新田淳美, Xiaobo CEN, 衣斐大祐, 丹羽美苗, 山田清文, 鍋島俊隆: ピッコロはメタンフェタミンによるドパミントランスポーターの内在化を抑制する. 第51回日本神経化学会 (富山, 2008.9.11-13)
- 29) 丹羽美苗, 新田淳美, Xiaobo CEN, 尾崎紀夫, 鍋島俊隆: 新規機能分子“shati”はメタンフェタミン誘発ドパミン取り込み機能低下を抑制する. 第51回日本神経化学会 (富山, 2008.9.11-13)
- 30) ALKAM Tursun, 新田淳美, 溝口博之, 伊東亜紀雄, 山田清文, 鍋島俊隆: AB 処置マウス海馬でのニューロフィラメント L が過剰にニトロ化されると認知障害が誘導される. 第51回日本神経化学会 (富山, 2008.9.11-13)
- 31) 石黒陽子, 宮川泰宏, 新田淳美, 山田清文: ベンゾジアゼピン系, 非ベンゾジアゼピン系薬物の術後せん妄に対する影響調査; Propensity Score を用いた解析. 第18回日本医療薬学会年会 (札幌, 2008.9.20-21)
- 32) Alkam, T., Nitta, A., Mizoguchi, H., Itoh, A., Murai, R., Nagai, T., Yamada, K. and Nabeshima, T.: The extensive nitration of neurofilament light chain in the hippocampus is associated with the cognitive impairment induced by amyloid β in mice. International Symposium on Brain Development and Neuropsychiatric Disorders (Nagoya, Japan, September 24, 2008)
- 33) Hibi, Y., Nitta, A., Ikeda, T., Morishita, K., Nabeshima, T. and Yamada, K.: Dipeptide Leu-Ile has an anti-depressant like effect in a chronic forced swim test. International Symposium on Brain Development and Neuropsychiatric Disorders (Nagoya, Japan, September 24, 2008)
- 34) Ibi, D., Nagai, T., Mizoguchi, H., Nitta, A., Takuma, K. and Yamada, K.: Development of schizophrenia-like behaviors and susceptibility gene expression in a viral infection model during perinatal stage. International Symposium on Brain Development and Neuropsychiatric Disorders (Nagoya, Japan, September 24, 2008)
- 35) Niwa, M., Nitta, A., Cen, X., Ozaki, N. and Nabeshima, T.: Methamphetamine dependence-related molecule ‘shati’ increases dopamine uptake via the induction of tumor necrosis factor- α in PC-12 Cells. International Symposium on Brain Development and Neuropsychiatric Disorders (Nagoya, Japan, September 24, 2008)
- 36) 新田淳美, Xiaobo CEN, 衣斐大祐, 日比陽子, 丹羽美苗, 伊藤友康, 山田清文, 鍋島俊隆: 覚せい剤精神病から単離・同定した piccolo 分子の生理機能について研究. 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, 2008.10.1-3)
- 37) 日比 (古川) 陽子, 新田淳美, 池田武史, 森下幸治, 衣斐大祐, 鍋島俊隆, 山田清文: ジペプチド leu-Ile は連続強制水泳によるうつ様症状の誘導を抑制する. 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, 2008.10.1-3)
- 38) 衣斐大祐, 永井拓, 溝口博之, 田熊一敞, 北原裕子, 小池宏幸, 日比 (古川) 陽子, 新田淳美, 米田幸雄, 山田清文: 周産期におけるウイルス感染が精神機能発達および統合失調症関連遺伝子発現に及ぼす影響. 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, 2008.10.1-3)
- 39) 水上将典, 安田隆宏, 根本清光, 関本征史, 西川秋佳, 吉田緑, 日比 (古川) 陽子, 新田淳美, 山田清文, 出川雅邦: メタボリックシンドロームマーカーの候補である脳由来神経栄養因子のクロフィブレート誘発ラット肥大肝での遺伝子発現亢進. フォーラム 2008 衛生薬学・環境トキシコロジー (熊本, 2008.10.17-18)
- 40) 北原裕子, 永井拓, 衣斐大祐, 新田淳美, 山田清文: 周産期における免疫応答異常が精神機能発達およびグルタミン酸作動性神

経系に及ぼす影響. 第 114 回日本薬理学会
近畿部会 (神戸, 2008.11.14)

41) Niwa, M., Nitta, A., Mizoguchi, H., Itoh, Y.,
Noda, Y., Nagai, T., Ozaki, N. and Nabeshima,
T.: A novel molecule "shati" inhibits
methamphetamine-

induced hyperlocomotion, sensitization, and
conditioned place preference via tumor necrosis
factor- α . 38th Annual Meeting of Society for
Neuroscience (Neuroscience 2008)
(Washington, D.C., U.S.A., November 15-19,
2008)

42) Alkam, T., Nitta, A., Mizoguchi, H., Itoh,
A., Yamada, K. and Nabeshima, T.: The
extensive nitration of neurofilament light chain
in the hippocampus contributes to the cognitive
impairment in mice. 38th Annual Meeting of
Society for Neuroscience (Neuroscience 2008)
(Washington, D.C., U.S.A., November 15-19,
2008)

43) 新田淳美: 精神障害関連遺伝子及びそ
の利用. 名古屋大学医学・バイオ系特許フ
ェア (名古屋, 2008.11.21)

44) 新田淳美, 日比陽子, 劉文亭, 山田清
文, 鍋島俊隆: 脳神経発達過程におけるピ
ッコロ C2A ドメインの過剰発現が成長後の
社会性行動などに及ぼす影響. 第 13 回神経
科学領域における分子モニタリングシンポ
ジウム (第 1 部: 第 2 回学術フロンティア
推進事業研究報告会) (名古屋, 2009.1.9-10)

45) 山田清文, Jaesuk YUN, 衣斐大祐, 日
比陽子, 新田淳美, 永井拓: 長期隔離飼育
および覚せい剤による脳特異的転写調節因
子 Npas4 の発現変化. 第 13 回神経科学領域
における分子モニタリングシンポジウム
(第 1 部: 第 2 回学術フロンティア推進事
業研究報告会) (名古屋, 2009.1.9-10)

46) Nitta, A.: Two novel genes-related neuronal
degeneration and psychiatric disease. The Next
Generation Japanese Technology Showcase
(New York, NY, U.S.A., January 14, 2009)

Yun, J., Nagai, T., Hibi, Y., Koike, H., 47) Nitta, A.
and Yamada, K.:
Methamphetamine-induced increase in the
expression of neuronal PAS domain 4
(NPAS4): a potential role in synaptic plasticity.
1st Global COE International Symposium
"Signaling of Cancer Cell" (Nagoya, Japan,
January 23, 2009)

48) Ibi, D., Nagai, T., Kitahara, Y., Mizoguchi,
H., Nitta, A. and Yamada, K.: Development of

behavioral and neurochemical abnormalities
and the changes in the expression level of
schizophrenia-related genes in a perinatal viral
infection model. 1st Global COE International
Symposium "Signaling of Cancer Cell"
(Nagoya, Japan, January 23, 2009)

49) Ibi, D., Nagai, T., Nitta, A., Sawa, A. and
Yamada, K.: A novel neurodevelopmental
mouse model of schizophrenia with
gene-environment interactions. NAGOYA グロ
ーバルリトリート (愛知県知多郡,
2009.2.20-21)

50) Yun, J., Nagai, T., Hibi, Y., Koike, H., Nitta, A.
and Yamada, K.: Methamphetamine-induced
increase in the expression of neuronal PAS
domain 4 (NPAS4): a potential role in synaptic
plasticity. NAGOYA グローバルリトリート
(愛知県知多郡, 2009.2.20-21)

51) 日比陽子, 新田淳美, 池田武史, 森下幸
治, 山田清文, 鍋島俊隆: ジペプチド Leu-Ile
の抗うつ様効果. NAGOYA グローバルリト
リート (愛知県知多郡, 2009.2.20-21)

52) 山崎太, 安田公夫, 土屋照雄, 新田淳
美, 吉村知哲, 岡安伸二: ラウンドテー
ブルディスカッション「薬剤師の医療マネジ
メント教育に求めること」岐阜大学大学院
連合創薬医療情報研究科特別講演会「医療
専門職のための医療マネジメント教育発展
のために」(岐阜, 2009.2.21)

53) 衣斐大祐, 永井拓, 溝口博之, 北原裕子,
小池宏幸, 新田淳美, 米田幸雄, 澤明, 鍋島
俊隆, 山田清文: 新生児期 polyI:C 投与がド
ミナントネガティブ型 DISC1 トランスジェ
ニックマウスの情動・認知機能に及ぼす影
響. 第 82 回日本薬理学会年会 (横浜,
2009.3.16-18)

54) 久保田亜希, 富田章裕, 満間綾子, 島田
和之, 林亜希子, 仲井麻記, 柿本美彩子, 新
田淳美, 葛谷孝文, 木下朝博, 直江知樹, 山
田清文: R-CHOP パス入院における病棟薬
剤師の役割～内服アドヒアランス向上を目
指して～. 第 7 回日本臨床腫瘍学会学術集
会 (名古屋, 2009.3.20-21)

55) 日比 (古川) 陽子, 新田淳美, 池田武
史, 森下幸治, 鍋島俊隆, 山田清文: ジペ
プチド Leu-Ile は抗うつ様効果を示す. 日本
薬学会第 129 年会 (京都, 2009.3.26-28)

56) 水上将典, 根本清光, 安田隆宏, 関本
征史, 西川秋佳, 吉田緑, 日比 (古川) 陽

子, 新田淳美, 山田清文, 下位香代子, 小林章夫, 出川雅邦: 薬剤誘発性ラット肥大肝と脳由来神経栄養因子遺伝子の発現亢進との関連性について. 日本薬学会第129年会 (京都, 2009.3.26-28)

57) Nitta, A.: Two novel genes-related neuronal degeneration and psychiatric disease.

The Next Generation Japanese Technology Showcase (New York, NY, U.S.A., January 14, 2009)

58) Yun, J., Nagai, T., Hibi, Y., Koike, H., Nitta, A. and Yamada, K.: Methamphetamine-induced increase in the expression of neuronal PAS domain 4 (NPAS4): a potential role in synaptic plasticity. 1st Global COE International Symposium "Signaling of Cancer Cell" (Nagoya, Japan, January 23, 2009)

59) Ibi, D., Nagai, T., Kitahara, Y., Mizoguchi, H., Nitta, A. and Yamada, K.: Development of behavioral and neurochemical abnormalities and the changes in the expression level of schizophrenia-related genes in a perinatal viral infection model.

1st Global COE International Symposium "Signaling of Cancer Cell" (Nagoya, Japan, January 23, 2009)

60) Yun J, Nagai T, Hibi Y, Koike H, Nitta A and Yamada K,: Npas4 a neuronal pas domain 4, is increased by methamphetamine treatment and a possible role in neuronal differentiation. 2nd Annual International Drug Abuse Research Society & international Society for Neurochemistry Satellite Meeting in Association with Korian Society for Drug Abuse Research (Seoul, S. Korea, August 17-21)

61) Yun J, Nagai T, Ibi D, Kitahara Y, Nitta N, Nabeshima T, Yamada K : NMDA receptor co-agonist D-serine ameliorates polyI:C-induced emotional and cognitive

impairment in mice 6 th Nagoya Nanjing Shenyang pharmacology science symposium(第6回名古屋・南京・瀋陽薬学学術シンポジウム) (Meijo University, September 14,15,2009)

62) Hibi Y, Nitta A, Ikeda T, Morishita K, Nabeshima T and Yamada K : Dipeptide Leu-Ile inhibits immobility induced by repeated forced swimming via induction of BDNF, 6 th Nagoya Nanjing Shenyang pharmacology science symposium(第6回名古屋・南京・瀋陽薬学学術シンポジウム) (Meijo University, September 14,15,2009)

63) Liu W, Nitta A, Hibi Y, Nabeshima T and Yamada K : Shati-over-expressed mice shows similar symptoms to the autism, 6 th Nagoya Nanjing Shenyang pharmacology science symposium(第6回名古屋・南京・瀋陽薬学学術シンポジウム) (Meijo University, September 14,15,2009)

64) Nitta A, Yamada K, Nabeshima T: Piccolo as a regulator of behavioral plasticity and dopamine transporter internalization. The 32nd Annual Meeting the Japan Neuroscience Society. (Neuroscience 2009) (Nagoya, September, 16-18, 2009) (シンポジウム)

65) Ibi D, Nagai T, Nitta A, Nabeshima T, Sawa A, Yamada K. : The effect of polyI:C treatment on endophenotypes in dominant-negative DISC1 transgenic mice. The 32nd Annual Meeting the Japan Neuroscience Society. (Neuroscience 2009) (Nagoya, September, 16-18, 2009)

66) Ibi D, Nagai T, Mizoguchi H, Nitta A, Nabeshima T, Sawa A, Yamada K : Synergistic influence of neonatal immune activation and mutant DISC1 on phenotypic changes in adulthood. 39th Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2009) (Chicago, U.S.A., October 17-21, 2009)

67) Ariyannur P S, Pataabiramann N, Rarun P, Moffett J R, Madhavarao C N, Nitta A, Namboodiri A M A : Evidence that the methamphetamine induced protein called Shati is the biosynthetic enzyme of N-acetylaspartate (Neuroscience 2009) (Chicago, U.S.A., October 17-21, 2009)

68) Yun J, Nagai T, Hibi Y, Koike H, Nitta A, Yamada K : Methamphetamine-induced Npas4, a neuronal PAS domain 4 expression and a possible role in neuronal differentiation (Neuroscience 2009) (Chicago, U.S.A., October 17-21, 2009)

69) Yamada K, Ibi D, Koike H, Jaesuk Y, Mizoguchi H, Nitta A, Nabeshima T, Nagai T : Influence of chronic restraint stress on hippocampal neurogenesis and hippocampus-dependent fear memory in mice. (Neuroscience 2009) (Chicago, U.S.A., October 17-21, 2009)

70) Alkam T, Nitta A, Furukawa-Hibi Y, Niwa M, Yamada K, Nabeshima T; A neuroprotective dipeptide, Leu-Ile, prevents the impairment of memory induced by amyloid beta in mice via restraining the hyperphosphorylation of ERK in the hippocampus (Neuroscience 2009) (Chicago, U.S.A., October 17-21, 2009)

71) 新田淳美：神経栄養因子産生促進をする低分子化合物を用いた実用化への道（みんなも特許をだしてみよう！）。（若手育成セミナー；統合テーマ 2「アミノ酸と低分子化合物」）第 52 回日本神経化学会大会（渋川, 2009.6.21-24)

72) 塚本尚, 永井義隆, 新田淳美 (パネリスト) : シンポジウム 5「基礎研究と創薬を結び付ける Translational Research」. 第 52 回日本神経化学会大会 (渋川, 2009.6.21-24) 日比 (古川) 陽子, 新田淳美, 池田武史, 森下幸治, 鍋島俊隆, 山田清文: ジペプチド Leu-Ile による抗うつ

効果の解析. 第 115 回日本薬理学会近畿部会 (金沢, 2009.6.26)

74) 松山明裕, 新田淳美, 日比陽子, Tursun ALKAM, 山田清文: アミロイドβタンパク注入による認知症モデルにおける選択的ブチルコリンエステラーゼ阻害剤 PEC の記憶障害改善効果. 第 115 回日本薬理学会近畿部会 (金沢, 2009.6.26)

75) 戸嶋彩乃, 加藤勝義, 安藤幸子, 山崎ゆり恵, 倉地茜, 小倉佳奈, 太田真美, 新田淳美, 山田清文, 長谷川好規: 治験普及・啓発活動における市民公開講座の有用性の検討. 医療薬学フォーラム 2009・第 17 回クリニカルファーマシーシンポジウム (京都, 2009.7.11-12)

76) 日比陽子, 新田淳美, 池田武史, 森下幸治, 衣斐大祐, アルカムトルソン, 鍋島俊之, 山田清文: 疎水性ジペプチド Leu-Ile の抗うつ薬としての可能性 第 19 回日本医療薬学会年会～医療薬学の創る未来: 科学と臨床の融合～ (長崎, 2009.10.24・25)

77) Kitahara Y, Nagai T, Ibi D, Nitta A, Sawa A, Nabeshima A, Yamada K: Functional analysis of glutamatergic System Dominant-negative DISC1 transgenic mice with neonatal polyI:C treatment 第 19 回日本臨床精神神経薬理学会・第 39 回日本神経精神薬理学会合同年会 (京都, 2009.11.13-15)

78) Hibi (Furukawa) Y, Nitta A, Matsuyama A, Alkam T, Yamada K: Acetylcholinesterase inhibitor reduces the tyrosine nitration induced by amyloid beta peptide. 第 19 回日本臨床精神神経薬理学会・第 39 回日本神経精神薬理学会合同年会 (京都, 2009.11.13-15)

79) 宮川康宏, 石黒陽子, 山本雅人, 新田淳美, 山田清文: イオスファミドによる出血性膀胱炎と輸液量の相関性. 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会

東海支部合同学術大会 (三重, 2009.11.23)
80) 山本雅人, Michael Z Wincor, 新田淳美, 山田清文: 米国南カルフォルニア大学病院における感染症治療に対する薬剤師の役割. 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会 (三重, 2009.11.23)

81) 衣斐大祐, 永井拓, 溝口博之, 北原裕子, 小池宏幸, 新田淳美, 米田幸雄, 澤明, 鍋島俊隆, 山田清文: 遺伝子-環境相互作用に基づく統合失調症モデルマウスの作成. 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会 (三重, 2009.11.23)

82) 新田淳美「神経栄養因子と創薬」
平成 21 年度生命融合科学教育部シンポジウム 富山発医療・創薬イノベーションにむけて (富山, 2010,3,8)

83) ユン 在錫, 永井拓, 日比陽子, 小池宏幸, 新田淳美, 黒田啓介, 貝淵弘三, 山田清文: LiCl による neuro 2 a cell 神経分化に対する Npas4 の作用. 第 83 回日本薬理学会年会 (大阪, 2010.3-16-18)

84) 日比 (古川) 陽子, 新田淳美, 鍋島俊隆, 山田清文: 新規蛋白質 Shati をノックアウトしたマウスの行動解析.
第 83 回日本薬理学会年会 (大阪, 2010.3-16-18)

H 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- 1) 発明の名称: Akt 活性化剤
(2006 年 8 月 31 日国際公開)
2007 年 8 月 7 日国内移行 (特願 2007-504648)
出願人: 国立大学法人名古屋大学
発明者: 新田淳美, 鍋島俊隆
- 2) 発明の名称: 精神障害関連遺伝子及びその利用

(2006 年 9 月 8 日国際公開)

2007 年 8 月 16 日国内移行 (特願 2007-505883)

2007 年 9 月 4 日米国移行 (番号未定)

出願人: 国立大学法人名古屋大学

発明者: 新田淳美, 丹羽美苗, 鍋島俊隆

- 3) 発明の名称: 脳内酸化抑制剤およびその使用

2008 年 5 月 2 日国際公開

(WO2008/050754A1)

出願人: 国立大学法人名古屋大学, 協和発酵バイオ株式会社 (米国を除くすべての指定国), 新田淳美, 鍋島俊隆 (米国のみ)

発明者: 新田淳美, 鍋島俊隆

- 4) 発明の名称: 抗うつ・抗不安剤

2009 年 1 月 23 日国際出願

(PCT/JP2009/051027)

出願人: 協和発酵バイオ株式会社, 国立大学法人名古屋大学 (米国を除くすべての指定国), 新田淳美, 日比陽子, 鍋島俊隆, 森下幸治, 池田武史 (米国のみ)

発明者: 新田淳美, 日比陽子, 鍋島俊隆, 森下幸治, 池田武史

- 5) 発明の名称: 眼科用薬剤

2008 年 8 月 11 日出願 (特願 2008-206491)

出願人: 株式会社ニデック, 国立大学法人名古屋大学

発明者: 中谷正義, 篠原結子, 平林美紀, 鈴森千智, 西村茂, 新田淳美, 日比陽子

- 6) 発明の名称: 「意欲向上剤」

発明者: 新田淳美, 日比陽子, 池田武史,

酒井康 出願人: 協和発酵バイオ株式会社, 国立大学法人名古屋大学

2009 年 5 月 15 日出願 (特願 2009-118772)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

依存性薬物の精神神経毒性と標的分子への作用機序の解明

分担研究者：曾良一郎¹

研究協力者：笠原好之¹，小林秀昭¹，李 炳錦¹，石原佳奈¹，猪狩もえ¹，萩野洋子²，Haowei Shen²，山本秀子²，有銘預世布¹，萩野洋子²，十川千春³，十川紀夫³，糸川昌成⁴，岩田伸生⁵，稲田俊也⁵，山田光彦⁵，関根吉統⁵，内村直尚⁵，伊豫雅臣⁵，尾崎紀夫⁵，氏家寛⁵，北山滋雄³，池田和隆²

(¹東北大学院精神・神経生物学分野，²東京都精神医学総合研究所・分子精神医学研究チーム，⁴同・統合失調症研究チーム，³岡山大学大学院歯科薬理学分野，⁵Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA))

覚せい剤であるメタンフェタミン (METH) やメチレンジオキシメタンフェタミン (MDMA) に加え、2005年4月にケミカル系違法ドラッグとして規制された 5-Methoxy-N,N-diisopropyltryptamine (5-MeO-DIPT) や、2007年2月に麻薬指定された 2-Methylamino-1-(3,4-methylenedioxy-phenyl)propan-1-one (メチロン) はカテコールアミン神経に作用し毒性・依存性を発揮すると考えられている。その中でも我々は METH、メチロンについて標的分子である細胞膜モノアミントランスポーター、受容体、または中枢性シナプス小胞モノアミントランスポーター (VMAT2) に着目し、毒性や依存の作用機序について検討した。同時に遺伝子多型と METH 依存・精神病と相関についての検討シアデノシン A2A 受容体を、有意に相関を持つ因子として特定した。

1. メチロンの神経伝達物質トランスポーター輸送機能に及ぼす効果と細胞毒性について

近年、我が国での乱用が増加しているメチロンは MDMA のベンジル位がケトン基に修飾された薬物である。メチロンのモノアミン神経伝達系への機序を解明するため、メチロンの神経伝達物質トランスポーター輸送機能に及ぼす効果と細胞毒性を検討した。

モノアミントランスポーター発現 CHO 細胞におけるモノアミン輸送活性に対するメチロンの効果を検討したところ、DAT, NET, SERT いずれの輸送活性を濃度依存性に抑制した。阻害の IC₅₀ は NET に対して最も低く、続いて DAT, SERT の順であった。METH との作用強度を比較すると、DAT, NET はいずれも METH の方が低い IC₅₀ を示したのに対し、SERT ではメチロンの方が METH より低い IC₅₀ の値を示した。

メチロンの細胞毒性を LDH 細胞外遊離量で評価したところメチロンは濃度依存性に細胞毒性を示し、DAT 発現 CHO 細胞により強く現れた。また、メチロンは高濃度において SERT 発現 CHO 細胞で特に強い細胞毒性を示したのに対し、NET 発現 CHO 細胞ではほとんど細胞毒性を示さなかった。この結果は DAT 欠損によりメチロンの神経毒性が低下したマウスモデルと一致する。従ってメチロンの神経毒性はドーパミン神経系の関与が大きいと考えられる。一方で SERT 発現細胞においてメチロンは低濃度ではなく高濃度において細胞毒性を示した。低濃度で毒性を示さないのは SERT への IC₅₀ が DAT, NET よりも高いことによる可能性が考えられたメチロンの NET 輸送活性に対する抑制効果は試したモノアミントランスポーター中で最も大きかったにも関わらず、

その細胞毒性はNET 発現 CHO 細胞でほとんど見られなかった。これらの結果は神経細胞毒性にセロトニン神経系も関与していることを示唆している。

2. METH 行動感作形成におけるセロトニン神経伝達の関与

METH 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METH 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(Fig.1)。

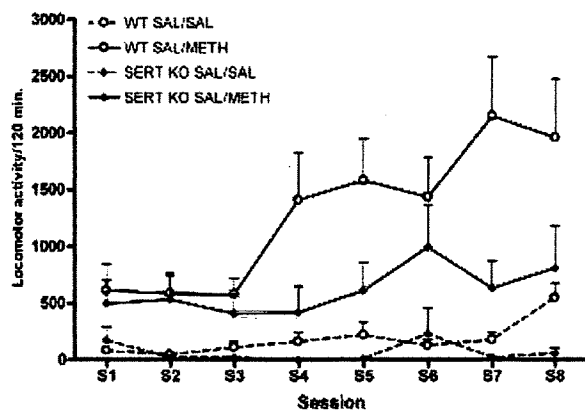
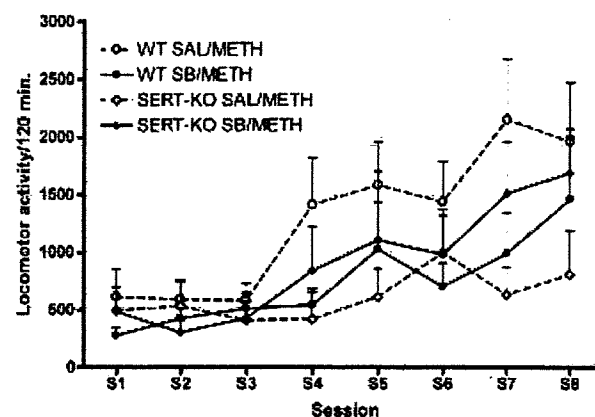


Fig. 1: SERT KO マウスにおける METH 1mg/kg 誘発性逆耐性現象

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に関与し、METH 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かったことから、METH 行動感作が形成されない SERT 欠損マウスに対して選択的セロトニン受容体阻害薬を投与し、METH 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。すると METH 反復投与のたびに 5-HT2

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 METH の反復投与後の移所運動量の増加は認められなかったが、METH 反復投与のたびに 5-HT1B 受容体阻害薬の SB 216641 を前投与すると、SERT KO マウスでは METH の反復投与後の移所運動量の増加が認められ(Fig.2-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.2-b)。

a)



b)

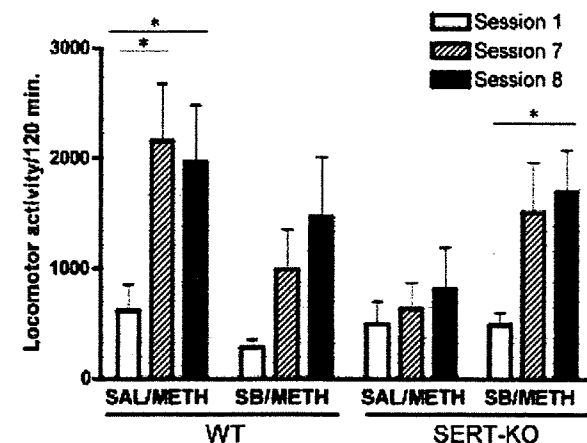


Fig. 2: 5-HT1B 受容体阻害薬 SB 216641 前処置による METH 誘発性逆耐性現象形成への影響

これらのことから、5-HT1B 受容体を介したセロトニン神経伝達が行動感作形成に関与していることが示された。

そこで、METH 行動感作形成への 5-HT1B 受容

体の関与をより詳細に解析するため、5-HT1B 受容体KOマウスにおいてMETH行動感作形成について検討した。行動感作形成において、5-HT1B 受容体ホモ欠損マウスでは、METH (1 mg/kg) 反復投与により野生型マウスに比べ、移所運動量が多く、行動感作形成が促進していた。一方、5-HT1B 受容体ヘテロ欠損マウスでは野生型マウスより移所運動量が少なく、行動感作形成は見られなかった。また、5-HT1B 受容体ホモ欠損マウスと5-HT1B ヘテロ欠損マウスの各セッションでの移所運動量を比較したところ、セッション3以降では5-HT1B 受容体ホモ欠損マウスの移所運動量が有意に多かった(Fig.3)。

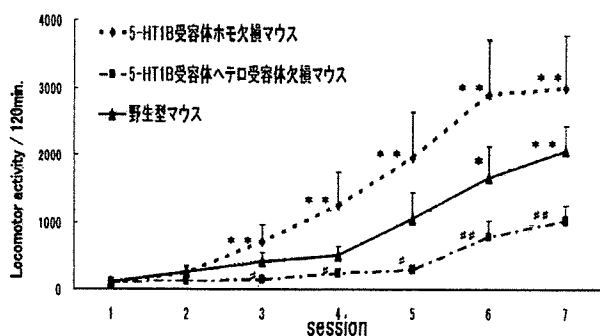


Fig.3: 5-HT1B受容体欠損マウスにおけるMETH誘発性行動感作の形成

これらのことから、METHによる行動感作形成には、5-HT1B 受容体を介するセロトニン神経伝達が重要な役割を担うと考えられる。5-HT1B 受容体ホモ欠損マウスではドーパミン神経伝達が増強していると予想されるため、このことがMETHによる行動感作形成促進の一因であると予想される一方、5-HT1B 受容体ヘテロ欠損マウスではGABA 作動性神経終末に発現している5-HT1B 受容体が減少した結果、5-HT1B 受容体を介したGABA 放出抑制が解除され、ドーパミン神経伝達が減弱している可能性があり、このことが5-HT1B 受容体ヘテロ欠損マウスで見られた

METH 行動感作形成の消失を引き起こした可能性が考えられる。

3. アデノシン受容体の遺伝子多型とMETH依存・精神病と相関についての検討

ドーパミン神経伝達にアデノシン受容体が関与していることが知られている。そこでアデノシン受容体の遺伝子多型がMETH依存・精神病と相関するかどうかについて検討した。171例のMETH依存・精神病患者と229例の健常人においてアデノシンA1, A2受容体の遺伝子多型について解析したところ、アデノシンA1 受容体では相関は観察されなかったが、アデノシンA2A受容体では、Exon2+751 (rs57517876) に関して、遺伝子型 ($P=0.018$) およびアレル出現頻度 ($P=0.0057$) で有意な相関が見られた。また、性別ごとにMETH依存・精神病患者と健常人に対して相関解析を行ったところ、Exon2+751 (rs57517876) に関して、遺伝子型 ($P=0.0078$) およびアレル出現頻度 ($P=0.014$) で有意な相関が見られた。このことは女性ではMETHをより若年齢で使用し始めMETH依存になりやすいが、治療によく反応することに関連している可能性がある。これらの結果から、アデノシンA2A受容体の多型は、METH依存・精神病患者において脆弱性因子となっている可能性が考えられる。

まとめ

メチロンの神経毒性を *in vitro* で解析したところ *in vivo* での研究結果と同様に、想定されていたセロトニン神経系の標的分子の役割よりもドーパミン神経系の関与が大きく反映されていることが示唆された。

またMETHの行動感作形成に関してセロトニン神経伝達系の重要性を示した。セロトニン神経伝達が過剰になっているSERT欠損マウスは行動感作が形成されないこと、そのマウスにセロトニ

ン 1B 受容体アンタゴニストを投与することで行動感作形成が回復することから、セロトニン神経伝達の中でも特に 1B 受容体を介した機序が重要であると言える。5-HT1B 受容体欠損マウスを用いての解析結果により、薬理的に示された METH 行動感作形成における 1B 受容体の重要性を確認できた一方で発現量の多寡により複雑な機序の存在が予想された。これらの結果から覚せい剤依存あるいは精神療に 5-HT1B 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。

遺伝子多型解析の結果から METH 依存・精神病患者とアデノシン A2A 受容体の Exon2+751 (rs57517876) SNP との間に有意な相関が見られ、これは女性で顕著であった。従ってアデノシン A2A 受容体のバリエーションは覚せい剤依存あるいは精神療の脆弱性因子であることが考えられ、このことは依存リスク同定や治療を行う上で重要となる可能性がある。

【研究業績】

(1) 論文発表

- 1) Kobayashi, H., Ujike, H., Iwata, N., Inada, T., Yamada, M., Sekine, Y., Uchimura, N., Iyo, M., Ozaki, N., Itokawa, M. and Sora, I.: Association analysis of the Adenosine A1 receptor gene polymorphisms in patients with methamphetamine dependence/psychosis. *Current Neuropharmacology. in press*
- 2) Kobayashi, H., Ujike, H., Iwata, N., Inada, T., Yamada, M., Sekine, Y., Uchimura, N., Iyo, M., Ozaki, N., Itokawa, M. and Sora, I.: Association analysis of the Tryptophan Hydroxylase 2 gene polymorphisms in patients with methamphetamine dependence/psychosis. *Current Neuropharmacology in press*
- 3) Hall, FS., Sora, I., Perona, MTG. and Uhl, GR.: The role of the serotonin transporter in drug reward: Gene knockout studies. In: Kaluev A (ed.) *Experimental models in serotonin transporter research*. New York: Nova Science Publishers. *in press*
- 4) Li, B., Arime, Y., Hall, FS., Uhl, GR., Cui, R. and Sora, I.: Impaired spatial working memory and decreased frontal cortex BDNF protein level in dopamine transporter knock out mice. *Eur J Pharmacol.* 25;628(1-3):104-107 (2010)
- 5) Ide, S., Sora, I., Ikeda, K., Minami, M., Uhl, GR. and Ishihara, K.: Reduced emotional and corticosterone responses to stress in m opioid receptor knockout mice. *Neuropharmacology.* 58(1):241-247 (2010)
- 6) Kishi, T., Tsunoka, T., Ikeda, M., Kitajima, T., Kawashima, K., Okochi, T., Okumura, T., Yamanouchi, Y., Kinoshita, Y., Ujike, H., Inada, T., Yamada, M., Uchimura, N., Sora, I., Iyo, M., Ozaki, N. and Iwata, N.: Serotonin 1A receptor gene is associated with Japanese methamphetamine-induced psychosis patients. *Neuropharmacology.* 58(2):452-456 (2010)
- 7) 小林秀昭、曾良一郎: メタンフェタミン依存。～特集 精神疾患の遺伝子は、本当に見つかったのか?～ 分子精神医学. 10(1):17-26 (2010)
- 8) Kanahara, N., Miyatake, R., Sekine, Y., Inada, T., Ozaki, N., Iwata, N., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Iyo, M. and Hashimoto, K.: Association study between the PIK4CA gene and methamphetamine use disorder in a Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 5;150B(2):233-8 (2009)
- 9) Ujike, H., Katsu, T., Okahisa, Y., Takaki, M., Kodama, M., Inada, T., Uchimura, N., Yamada, M., Iwata, N., Sora, I., Iyo, M., Ozaki, N. and Kuroda, S.: Genetic variants of D2 but not D3 or

- D4 dopamine receptor gene are associated with rapid onset and poor prognosis of methamphetamine psychosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 15;33(4):625-9 (2009)
- 10) Nakamura, K., Sekine, Y., Takei, N., Iwata, Y., Suzuki, K., Anitha, A., Inada, T., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Iwata, N., Iyo, M., Sora, I., Ozaki, N., Ujike, H. and Mori, N.: An association study of monoamine oxidase A (MAOA) gene polymorphism in methamphetamine psychosis. *Neurosci Lett*. 15;455(2):120-3 (2009)
 - 11) Okochi, T., Kishi, T., Ikeda, M., Kitajima, T., Kinoshita, Y., Kawashima, K., Okumura, T., Tsunoka, T., Inada, T., Yamada, M., Uchimura, N., Iyo, M., Sora, I., Ozaki, N., Ujike, H. and Iwata, N.: Genetic association analysis of NRG1 with methamphetamine-induced psychosis in a Japanese population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1;33(5):903-5 (2009)
 - 12) Kishi, T., Ikeda, M., Kitajima, T., Yamanouchi, Y., Kinoshita, Y., Kawashima, K., Okochi, T., Tsunoka, T., Okumura, T., Inada, T., Ujike, H., Yamada, M., Uchimura, N., Sora, I., Iyo, M., Ozaki, N. and Iwata, N.: A functional polymorphism in estrogen receptor alpha gene is associated with Japanese methamphetamine induced psychosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1;33(5):895-8 (2009)
 - 13) Okahisa, Y., Ujike, H., Kotaka, T., Morita, Y., Kodama, M., Inada, T., Yamada, M., Iwata, N., Iyo, M., Sora, I., Ozaki, N. and Kuroda, S.: Association between neuropeptide Y gene and its receptor Y1 gene and methamphetamine dependence. *Psychiatry Clin Neurosci*. 63(3):417-22 (2009)
 - 14) Kotaka, T., Ujike, H., Okahisa, Y., Takaki, M., Nakata, K., Kodama, M., Inada, T., Yamada, M., Uchimura, N., Iwata, N., Sora, I., Iyo, M., Ozaki, N. and Kuroda, S.: G72 gene is associated with susceptibility to methamphetamine psychosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 33(6):1046-9 (2009)
 - 15) Hall, FS., Li, XF., Randall-Thompson, J., Sora, I., Murphy, DL., Lesch, KP., Caron, M. and Uhl, GR.: Cocaine conditioned locomotion in dopamine transporter, norepinephrine transporter and 5-HT transporter knockout mice. *Neuroscience*. 162(4):870-80(2009)
 - 16) Nishizawa, D., Nagashima, M., Katoh, R., Satoh, Y., Tagami, M., Kasai, S., Ogai, Y., Han, W., Hasegawa, J., Shimoyama, N., Sora, I., Hayashida, M. and Ikeda, K.: Association between *KCNJ6* (*GIRK2*) Gene polymorphisms and postoperative analgesic requirements after major abdominal surgery. *Plos one*. 16; 4(9):e7060 (2009)
 - 17) Koyama, T., Mayahara, T., Wakamatsu, T., Sora, I. and Fukuda, K.: Deletion of micro-opioid receptor in mice does not affect the minimum alveolar concentration of volatile anaesthetics and nitrous oxide-induced analgesia. *Br J Anaesth*. 103(5):744-749 (2009)
 - 18) Sora, I., Li, B., Fumushima, S., Fukui, A., Arime, Y., Kasahara, Y., Tomita, H. and Ikeda, K.: Monoamine transporter as a target molecule for psychostimulants. *International Review Of Neurobiology*. 85: 29-33 (2009)
 - 19) Sora, I., Li, B., Igari, M., Hall, FS. and Ikeda, K.: Transgenic mice in the study of drug addiction and the effects of psychostimulant drugs. *in Ann. N.Y. Acad. Sci. Addiction Reviews 2009, edited*

- by George R. Uhl, Boston, MA (USA): Wiley-Blackwell.
- 20) 池田和隆、高松幸雄、萩野洋子、曾良一郎: メチルフェニデートの精神神経系に及ぼす影響. 日本神経精神薬理学雑誌. 29: 121-123 (2009)
 - 21) 曾良一郎、小松浩、猪狩もえ、井手総一郎、池田和隆、下山直人: 遺伝子多型とオピオイドの副作用～特集・痛みと遺伝子多型～麻酔. 58(9): 1109-1111 (2009)
 - 22) 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)
 - 23) 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)
 - 24) 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)
 - 25) 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)
 - 26) 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)
 - 27) 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)
 - 28) 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)
 - 29) 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)
 - 30) 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)
 - 31) 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)
- 32) Morita Y, Ujike H, Tanaka Y, Kishimoto M, Okahisa Y, Kotaka T, Harano M, Inada T, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S. The glycine transporter 1 gene (GLYT1) is associated with methamphetamine-use disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 147B (1):54-8 (2008)
- 33) Kishimoto M, Ujike H, Motohashi Y, Tanaka Y, Okahisa Y, Kotaka T, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Hori T, Sekine Y, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S. The dysbindin gene (*DTNBP1*) is associated with methamphetamine psychosis. *Biol Psychiatry* 63(2):191-6 (2008)
- 34) 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)
- 35) 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)
- 36) 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)
- 37) 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)
- 38) 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)
- 39) Okuyama K, Ohwada K, Sakurada S, Sato N, Sora I, Tamura G, Takayanagi M, Ohno I. The distinctive effects of acute and chronic psychological stress on airway inflammation in a murine model of allergic asthma. *Allergology International.* 56(1):29-35(2007)
- 40) Harburg GC, Hall FS, Harrist AV, Sora I, Uhl GR and Eisch AJ. Knockout of the mu opioid receptor enhances the survival of adult-generated hippocampal granule cell neurons. *Neuroscience.* 144(1):77-87(2007)
- 41) Numachi Y, Shen H, Yoshida S, Fujiyama K, Toda S, Matsuoka H, Sora I, Sato M. Methamphetamine alters expression of DNA methyltransferase 1 mRNA in rat brain. *Neuroscience Letters.* 414: 213-217(2007)
- 42) Fukushima S, Shen H, Hata H, Ohara A, Ohmi K, Ikeda K, Numachi Y, Kobayashi H, Hall FS, Uhl GR, Sora I. Methamphetamine-induced locomotor activity and sensitization in dopamine transporter and vesicular monoamine transporter 2 double mutant mice. *Psychopharmacology.* 193(1):55-62(2007)
- 43) 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, Iyo M. Identification of functional polymorphisms in the promoter region of the human *PICK1* gene and their association with methamphetamine psychosis. *American Journal of Psychiatry.* 164: 1105-1114(2007)