

- 185-193(2011)
20. Furukawa-Hibi Y, Nitta A, Ikeda T, Morishita K, Liu W, Ibi D, Alkam T, Nabeshima T, Yamada K.: The hydrophobic dipeptide Leu-Ile inhibits immobility induced by repeated forced swimming via the induction of BDNF. *Behav Brain Res.* 220, 271-280 (2011)
  21. Nagai T, Kitahara Y, Ibi D, Nabeshima T, Sawa A, Yamada K.: Effects of antipsychotics on the behavioral deficits in human dominant-negative DISC1 transgenic mice with neonatal polyI:C treatment. *Behav Brain Res.* 225, 305-310 (2011)
  22. Lu L, Mamiya T, Koseki T, Mouri A, Nabeshima T. : Genetic animal models of schizophrenia related with the hypothesis of abnormal neurodevelopment. *Biol Pharm Bull.*34, 1358-1363 (2011)
  23. Shin EJ, Kim JM, Nguyen XK, Nguyen TT, Lee SY, Jung JH, Kim MJ, Whang WK, Yamada K, Nabeshima T, Kim HC. : Effects of *gastrodia elata* bl on phencyclidine-induced schizophrenia-like psychosis in mice. *Curr Neuropharmacol.* 9, 247-250 (2011)
  24. Niwa M, Nabeshima T. : Roles of a novel molecule 'shati' in the development of methamphetamine - induced dependence. *Curr Neuropharmacol.*9, 104-108 (2011)
  25. Takamura A, Okamoto Y, Kawarabayashi T, Yokoseki T, Shibata M, Mouri A, Nabeshima T, Sun H, Abe K, Urisu T, Yamamoto N, Shoji M, Yanagisawa K, Michikawa M, Matsubara E. : Extracellular and intraneuronal HMW-Aβs represent a molecular basis of memory loss in Alzheimer's disease model mouse. *Mol Neurodegener.* 6(1) 20. (2011)
  26. Mizoguchi H, Nakade J, Tachibana M, Ibi D, Someya E, Koike H, Kamei H, Nabeshima T, Itohara S, Takuma K, Sawada M, Sato J, Yamada K. : Matrix metalloproteinase-9 contributes to kindled seizure development in pentylentetrazole-treated mice by converting pro-BDNF to mature BDNF in the hippocampus. *J Neurosci.* 31, 12963-12971 (2011)
  27. Tanaka DH, Toriumi K, Kubo K, Nabeshima T, Nakajima K. : GABAergic precursor transplantation into the prefrontal cortex prevents phencyclidine-induced cognitive deficits. *J Neurosci.* 31, 14116-14125 (2011)
  28. Shichi K, Fujita-Hamabe W, Harada S, Mizoguchi H, Yamada K, Nabeshima T, Tokuyama S. : Involvement of matrix metalloproteinase-mediated proteolysis of neural cell adhesion molecule in the development of cerebral ischemic neuronal damage. *J Pharmacol Exp Ther.* 338, 701-710 (2011)
  29. Shin EJ, Bach JH, Lee SY, Kim JM, Lee J, Hong JS, Nabeshima T, Kim HC.: Neuropsychotoxic and neuroprotective potentials of dextromethorphan and its analogs. *J Pharmacol Sci.* , 116, 137-148. (2011)
  30. Hritcu L, Ciobica A, Stefan M, Mihasan M, Palamiuc L, Nabeshima T.: Spatial memory deficits and oxidative stress damage following exposure to lipopolysaccharide in a rodent model of Parkinson's disease. *Neurosci Res.* 71(1):35-43 (2011)
  31. Shin EJ, Duong CX, Nguyen XK, Bing G, Bach JH, Park DH, Nakayama K, Ali SF, Kanthasamy AG, Cadet JL, Nabeshima T, Kim HC. : PKCδ inhibition enhances tyrosine hydroxylase phosphorylation in mice after methamphetamine treatment. *Neurochem Int.* 59 , 39-50 (2011)
  32. 鍋島俊隆：精神疾患の臨床検査は可能

- か? 臨床薬理第 59 卷 12 号,1123 (2011)
33. 鍋島俊隆: アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の薬理的特性—ガラントミンを中心として. *Cognition & Dementia*, 10, 24-29 (2011)
  34. 鍋島俊隆: ガラントミンの基礎および臨床薬理作用の特長治療 93, 1879-1884 (2011)
  35. 鍋島俊隆: オピオイド鎮痛薬による  $\mu$  受容体を介した耐性形成機構. *ペインクリニック* 31, 57-63 (2011)
  36. 鍋島俊隆: 「ガラントミンの薬理作用—APL 作用による各種神経伝達物質の遊離 (認知症新薬の最先端. 老年精神医学雑誌, 22, 33-39 (2011)
  37. Song Z, Ge D, Ishii K, Yamada H, Toriumi K, Watanabe H, Nabeshima T, Fukushima T. Determination of N-acetylaspartic acid concentration in the mouse brain using HPLC with fluorescence detection. *Biomed Chromatogr.* 26(2), 147-151 (2012).
  38. Shin EJ, Duong CX, Nguyen XK, Li Z, Bing G, Bach JH, Park DH, Nakayama K, Ali SF, Kanthasamy AG, Cadet JL, Nabeshima T, Kim HC: Role of oxidative stress in methamphetamine-induced dopaminergic toxicity mediated by protein kinase C $\delta$ . *Behav Brain Res.* 232, 98-113 (2012).
  39. Alkam T., Kim H-C, Hiramatsu M., Mamiya T., Aoyama Y., Nitta A., Yamada K, Nabeshima T. Evaluation of emotional behaviors in young offspring of C57BL/6J mice after gestational and/or perinatal exposure to nicotine in six different time-windows. *Behav Brain Res.* 239, 80-89 (2012)
  40. Nakamoto K, Kawasaki S, Kobori T, Fujita-Hamabe W, Mizoguchi H, Yamada K, Nabeshima T, Tokuyama S. Involvement of matrix metalloproteinase-9 in the development of morphine tolerance. *Eur J Pharmacol.* 683, 86-92 (2012)
  41. Tran HY, Shin EJ, Saito K, Nguyen XK, Chung YH, Jeong JH, Bach JH, Park DH, Yamada K, Nabeshima T, Yoneda Y, Kim HC. Protective potential of IL-6 against trimethyltin-induced neurotoxicity in vivo. *Free Radic Biol Med.* 52, 1159-74 (2012)
  42. Mouri A, Koseki T., Narusawa S., Niwa M., Mamiya T., Kano S., Sawa A., Nabeshima T. Mouse strain differences in phencyclidine-induced behavioral changes *Int J Neuropsychopharmacol.* 15, 767-779 (2012)
  43. Koseki T, Mouri A, Mamiya T, Aoyama Y, Toriumi K, Suzuki S, Nakajima A, Yamada T, Nagai T, Nabeshima T. Exposure to enriched environments during adolescence prevents abnormal behaviours associated with histone deacetylation in phencyclidine-treated mice. *Int J Neuropsychopharmacol.* 15, 1489-1501 (2012)
  44. Mouri A, Sasaki A, Watanabe K, Sogawa C, Kitayama S, Mamiya T, Miyamoto Y, Yamada K, Noda Y, Nabeshima T. MAGE-D1 regulates expression of depression-like behavior through serotonin transporter ubiquitylation. *J Neurosci.* 32, 4562-4580 (2012)
  45. Nagai T, Yu J, Kitahara Y, Nabeshima T, Yamada K. D-Serine ameliorates neonatal PolyI:C treatment-induced emotional and cognitive impairments in adult mice. *J Pharmacol Sci.* 120, 213-27 (2012)
  46. Espallergues J, Mamiya T, Vallè M, Koseki T, Nabeshima T, Temsamani J, Laruelle C, Maurice T.: The antidepressant-like effects of the  $3\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor trilostane in mice is related to changes in neuroactive steroid and monoamine levels. *Neuropharmacology.*

- 62, 492-502 (2012)
47. Niwa M, Jaaro-Peled H, Tankou S, Seshadri S, Hikida T, Matsumoto Y, Cascella NG, Kano S, Ozaki N, Nabeshima T, Sawa A.: Adolescent stress-induced epigenetic control of dopaminergic neurons via glucocorticoids. *Science*.339:335-339(2013)
  48. Jaaro-Peled H, Niwa M, Foss CA, Murai R, de Los Reyes S, Kamiya A, Mateo Y, O'Donnell P, Cascella NG, Nabeshima T, Guilarte TR, Pomper MG, Sawa A.:Subcortical dopaminergic deficits in a DISC1 mutant model:a study in direct reference to human molecular brain imaging. *Hum Mol Genet.* ( In Press)
  49. Koseki T, Mouri A, Suzuki S, Nakajima A, Mamiya T, Yan Y, Nabeshima T.Galantamine attenuates reinstatement of cue-induced methamphetamine-seeking behavior in mice. *Addict Biol.* ( in Press)
  50. Miyazaki M, Noda Y, Mouri A, Kobayashi K, Mishina M, Nabeshima T, Yamada K.Role of convergent activation of glutamatergic and dopaminergic systems in the nucleus accumbens in the development of methamphetamine psychosis and dependence. *Int J Neuropsychopharmacol* (in press)
  51. Yan Y, Miyamoto Y, Nitta A, Muramatsu SI, Ozawa K, Yamada K, Nabeshima T: Intrastratial gene delivery of GDNF persistently attenuates methamphetamine self-administration and relapse in mice. *Int J Neuropsychopharmacol* (in press)
  52. 古関 竹直, 毛利 彰宏, 間宮 隆吉, 青山 雄紀, 鳥海 和也, 鈴木 静香, 中島 杏紗, 山田 卓摩, 永井 拓, 鍋島 俊隆: 青年期の豊かな環境はフェンシクリジン連続投与マウスのヒストンアセチル化に関連した行動異常を予防する *日本神経精神薬理学雑誌* 32, 87-89 (2012)
  53. 鳥海 和也, 鍋島 俊隆:注目の遺伝子(第17回)新規薬物依存抑制因子 shati 分子精神医学 12(2), 133-135 (2012)
- ## 2. 学会発表
1. Nabeshima T, Niwa M, Kamiya A, Kubo K, O'Donnell P, Nakajima K, Kohda K, Noda Y, Sawa A. Knockdown of DISC1 by in utero gene transfer disturbs postnatal dopaminergic maturation in the frontal cortex and leads to adult behavioral deficits. *CINP 2010 WORLD CONGRESS*, 香港 (2010.6.7)
  2. Nitta A, Alkam T, Furukawa-Hibi Y, Niwa M, Yamada K, Nabeshima T. *CINP 2010 WORLD CONGRESS*, 香港 (2010.6.7)
  3. Ibi D, Nagai T, Kitahara Y, Nabeshima T, Sawa A, Yamada K. Effect of antipsychotics on the behavioral deficits in human dominant-negative DISC1 transgenic mice with neonatal polyI:C treatment. *International Behavioral Neuroscience Society*, サルディニア, (2010.6.10)
  4. Mouri A, Noda Y, Wang D, Ando Y, Waki Y, Yamada S, Nabeshima T. *The College on Problem of Drug Dependence (CPDD) 72nd Annual Meeting*, アリゾナ (2010.6.14)
  5. Nabeshima T, Niwa M, Kamiya A, Kubo K, O'Donnell P, Nakajima K, Kohda K, Noda Y, Sawa A. Knockdown of DISC1 by in utero gene transfer disturbs postnatal dopaminergic maturation in the frontal cortex and leads to adult behavioral

- deficits. Knockdown of DISC1 by in utero gene transfer impaired postnatal dopaminergic maturation in the frontal cortex and adult behaviors. コペンハーゲン (2010.7.20)
6. 鍋島俊隆、間宮隆吉、毛利彰宏、野田幸裕:ニコチン性コリン受容体の細胞内情報伝達系を介する認機能の調節機構 喫煙科学財団報告会、東京 (2010.7.28)
  7. 永井拓、衣斐大祐、鍋島俊隆、澤明、山田清文: 周産期の免疫異常が神経精神発達におよぼす影響 第 33 回日本神経科学大会・第 53 回日本神経科学学会大会・第 20 回日本神経回路学会大会 Neuro2010、神戸 (2010.9.2)
  8. 肥田裕丈、毛利彰宏、安藤雄、鍋島俊隆、野田幸裕: 新生仔期の免疫異常は若年期フェンシクリジン投与による情動・認知機能の障害を増強する 第 33 回日本神経科学大会・第 53 回日本神経科学学会大会・第 20 回日本神経回路学会大会 Neuro2010、神戸 (2010.9.2)
  9. 山田清文、衣斐大祐、中島晶、鍋島俊隆、永井拓: Poly:C 誘発性神経発達障害モデル: 統合失調症動物モデルとしての有用性と発症機構 第 20 回日本臨床精神神経薬理学会・第 40 回日本神経精神薬理学会 合同年会、仙台 (2010.9.15)
  10. 衣斐大祐、永井拓、中島晶、鍋島俊隆、山田清文: 発達期疑似ウイルス感染モデル動物の神経発達障害における Ifitm3 の役割 第 20 回日本臨床精神神経薬理学会・第 40 回日本神経精神薬理学会 合同年会、仙台 (2010.9.15)
  11. 野田幸裕、毛利彰宏、肥田裕丈、安藤雄、間宮隆吉、山田清文、鍋島俊隆: 新生期の Poly:C 投与は若年期フェンシクリジン投与による情動・認知機能の障害を増強する 第 20 回日本臨床精神神経薬理学会・第 40 回日本神経精神薬理学会 合同年会、仙台(2010.9.15)
  12. Nabeshima T, Niwa M, Kamiya A, Kubo K, O'Donnell P, Nakajima K, Kohda K, Noda Y, Sawa A. Impairment of postnatal dopaminergic maturation and adult behavior in disc1 knockdown mice by utero gene transfer. The International Symposium of Pharmacology-The 3rd Mainland, Taiwan and Hongkong Symposium of Pharmacology, 瀋陽 (2010.9.25)
  13. 毛利彰宏、鍋島俊隆: ガランタミンは覚せい剤連続投与マウスに認められる認知障害を緩解する 平成 22 年度アルコール薬物依存関連学会合同学術総会、小倉 (2010.10.8)
  14. 鍋島俊隆: 遺伝子とストレスの関わりによる精神障害モデル動物 フォーラム富山「創薬」第 32 回研究会、富山 (2010.10.14)
  15. 鍋島俊隆: 薬物依存抑制遺伝子の発見とその機能日本薬学会北陸支部特別講演会、富山(2010.10.15)
  16. 野田幸裕、肥田裕丈、毛利彰宏、荻野由里恵、関壮史、鍋島俊隆: 第二世代抗精神病薬と認知機能: 統合失調症モデル動物を用いたプロナンセリンの薬効の評価. DS フォーラム 2011 東京 (2011.3.12)

17. 肥田裕丈、毛利彰宏、安藤 雄、鶴飼真由、荻野由香里、山田清文、鍋島俊隆、野田幸裕：新生仔期の免疫異常と若年期における精神異常発現薬の複合負荷が情動・認知機能に与える影響。第 20 回神経行動薬理若手研究者の集い 東京 (2011. 3. 21)
18. 衣斐 大祐、永井 拓、中島 晶、鍋島 俊隆、山田 清文：神経発達期の免疫応答誘発性脳機能障害における IFITM3 の役割。第 20 回神経行動薬理若手研究者の集い。 東京 (2011. 3. 21)
19. 大橋美月、山田真之亮、吉見陽、石原良子、永井拓、山田清文、野田幸裕、尾崎紀夫：統合失調症および双極性障害の発症脆弱性因子探索のためのプロテオーム解析。第 84 回日本薬理学会年会 横浜 (2011. 3. 24)
20. 安藤雄、毛利彰宏、肥田裕丈、脇由香里、吉見陽、鍋島俊隆、尾崎紀夫、野田幸裕：幼若期における社会敗北ストレスは、脳内モノアミン量変化を伴う社会性行動の障害を惹起する。第 84 回日本薬理学会年会横浜 (2011. 3. 24)
21. 毛利彰宏、肥田裕丈、安藤雄、間宮隆吉、永井拓、山田清文、鍋島俊隆、野田幸裕：新生児期の PolyI:C 投与はフェンシクリジン投与によるグルタミン酸作動性神経伝達を障害し、異常行動を増悪させる。第 84 回日本薬理学会年会横浜 (2011. 3. 24)
22. 青山 雄紀、毛利 彰宏、鳥海 和也、古関 竹直、成澤 志穂、井川 夏実、間宮隆吉、鍋島俊隆：フェンサイクリジンによる異常行動に対するクロザピンのエピジェネティックな作用と GABA 関連遺伝子発現。第 84 回日本薬理学会年会 横浜 (2011. 3. 23)
23. 渡辺 裕之、鳥海 和也、宋 梓瑜、葛 丹、本莊 龍輝、毛利 彰宏、古関 竹直、間宮 隆吉、宮本 嘉明、新田淳美、福島 健、鍋島 俊隆：薬物依存関連分子 shati 遺伝子欠損マウスにおける行動異常と脳内の生化学的な変化。第 84 回日本薬理学会年会 横浜 (2011. 3. 23)
24. 松本 友里恵、丹羽 美苗、毛利 彰宏、Hanna Jaaro-Peled、澤 明、鍋島 俊隆：遺伝子-環境の相互作用：Disrupted-In-Schizophrenial 遺伝子変異と社会隔離飼育ストレスによるグルタミン酸作動性神経系への相乗的な影響。第 84 回日本薬理学会年会 横浜 (2011. 3. 24)
25. 丹羽 美苗、松本 友里恵、毛利 彰宏、尾崎 紀夫、鍋島 俊隆：生後発達期の母子分離・隔離飼育に対する脆弱性が成熟後の行動障害の原因となる。第 84 回日本薬理学会年会 横浜 (2011. 3. 24)
26. Kiyofumi Yamada : Nicotinic Receptors: A Potential Drug Target for Treatment of Cognitive Impairments Associated with Methamphetamine Dependence. The 2nd congress of Asian college of Neuropsychopharmacology.(Seoul, 2011. 9. 23)
27. Hirotake Hida, Akihiro Mouri, Yu Ando, Yurie Ogino, Kiyofumi Yamada, Toshitaka Nabeshima, Yukihiro Noda : Combination of a Neonatal Viral Infection with an Adolescent Substance Use Affect Psychological Function in Adult. The 2nd congress of Asian college of Neuropsychopharmacology.(Seoul, 2011. 9. 24)

28. Akihiro Mouri, Takenao Koseki, Shiho Narusawa, Minae Niwa, Takayoshi Mamiya, Shin-ichi Kano, Akira Sawa, Toshitaka Nabeshima Mouse Strain Differences in Phencyclidine-induced Behavioral Changes. The 2nd congress of Asian college of Neuropsychopharmacology. (Seoul, 2011. 9. 24)
29. Atsumi Nitta, Yohko Furukawa-Hibi, Toshitaka Nabeshima: Over Expression of Piccolo C2A Domain Induces Depression-like Behavior in Mice The 2nd congress of Asian college of Neuropsychopharmacology ( Seoul, 2011. 9. 24)
30. Takeonao Koseki, Akihiro Mouri, Takayoshi Mamiya, Yuki Aoyama, Kazuya Toriumi, Shizuka Suzuki, Azusa nakajima, Takuma Yamada, Taku Nagai, Toshitaka Nabeshima : Enriched Environment in Adolescent Prevents Abnormal Behavior Associated with Histone Deacetylation in Phencyclidine-treated Mice. The 2nd congress of Asian college of Neuropsychopharmacology.(Seoul, 2011. 9. 24)
31. Toshitaka Nabeshima: Psysiological function of new drug dependence-related molecule, Shati. 第 32 回内藤コンファレンス「こころの機能と疾患の分子機構」(The 32nd Naito Conference ) ( 山 梨 県 北 杜 市 , 2011.10.20)
32. 鍋島俊隆 : 特別講演 : 恐ろしい薬物乱用の魔力. 第 119 回日本薬理学会近畿部会 市民公開講座 (名古屋, 2011.7.8)
33. 鳥海和也、丹羽美苗、古関竹直、永井拓、宋 梓瑜、新田淳美、山田清文、福島 健、鍋島俊隆: 新規薬物依存抑制因子 Shati の機能解析. 第 54 回日本神経化学会大会( 金沢, 2011.9.26)
34. 新田淳美、日比陽子、宇野恭介、鍋島俊隆、宮本嘉明: 覚せい剤精神病マウス側坐核から単離された精神病関連分子について. 第 54 回日本神経化学会大会(金沢, 2011.9.26)
35. 石川雄大、宮本嘉明、家恒典幸、日比陽子、村松慎一、鍋島俊隆、新田淳美: マウス覚せい剤応答性に対する新規遺伝子シャチの脳部位特異性過剰発現の影響. 第 21 回日本医療薬学会年会(神戸, 2011. 10. 1)
36. 鍋島俊隆:薬物依存について (保険講話) 愛知県立春日井工業高等学校 全体指導行事 (愛知県春日井市, 2011.10.5)
37. 古関竹直、毛利彰宏、鈴木静香、中島杏紗、間宮隆吉、鍋島俊隆: メタンフェタミン依存に対するガラントミンの抑制作用.平成 23 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会(名古屋, 2011.10.13)
38. 衣斐大祐、永井 拓、澤 明、鍋島俊隆、山田清文: 統合失調症動物モデルにおける精神刺激薬に対する感受性.平成 23 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会(名古屋, 2011.10.13)
39. 濱 みなみ、箕浦由里絵、古関竹直、間宮隆吉、鍋島俊隆:メタンフェタミン依存に対するコレシストキニン2 受容体拮抗薬 CI-988 の抑制作用.平成 23 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会(名古屋, 2011.10.13)
40. 本荘龍輝、鳥海和也、渡辺裕之、宋 梓瑜、近藤水生、武藤瑛里子、間宮隆吉、新田淳美、福島 健、鍋島俊隆: shati 遺伝子欠損マウスにおける行動異常と脳内の神経化学的な変化.平成 23 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会.( 名古屋, 2011.10.13)
41. 鳥海和也、近藤水生、本荘龍輝、武藤瑛里子、永井 拓、宋 梓瑜、新田淳

- 美、山田清文、福島 健、鍋島俊隆: 新規薬物依存抑制因子 shati は微小管の安定化に關与する. 平成 23 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会(名古屋, 2011.10.13)
42. 近藤水生、鳥海和也、本莊龍輝、武藤瑛里子、古関竹直、間宮隆吉、永井 拓、新田淳美、山田清文、鍋島俊隆: 新規薬物依存抑制因子 shati 結合タンパク質の探索. 平成 23 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会(名古屋, 2011.10.13)
43. 毛利彰宏、古関竹直、小林万佑子、清水重臣、辻本賀英、野田幸裕、山田清文、鍋島俊隆: モルヒネ精神依存形成におけるシクロフィリン D の關与. 平成 23 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会(名古屋, 2011.10.13)
44. 布目貴大、毛利彰宏、青山雄紀、鳥海和也、古関竹直、間宮隆吉、鍋島俊隆: 依存性薬物による精神障害への冬季出産の影響. 平成 23 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会(名古屋, 2011.10.13)
45. 萩野洋子、笠井慎也、山本秀子、曾良一郎、鍋島俊隆、三品昌美、池田和隆: フェンサイクリジンの作用における NMDA 受容体チャネル GluN2D サブユニットの役割. 平成 23 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会(名古屋, 2011. 10. 13)
46. 中野 博、鍋島俊隆: Nicotine の神経芽細胞腫 (Neuro2A) の増殖能に対する影響. 平成 23 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会(名古屋, 2011.10.13)
47. 青山雄紀、Alkam Tursun、山田清文、鍋島俊隆: 胎生期のニコチン暴露が成体期の情動行動および認知機能に与える影響. 平成 23 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会(名古屋, 2011.10.13)
48. 服部友哉、青山雄紀、Alkam Tursun、鳥海和也、山田清文、鍋島俊隆: 胎生期のニコチン暴露が神経発達に与える影響. 平成 23 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会(名古屋, 2011.10.14)
49. 家垣典幸、宮本嘉明、石川雄大、日比陽子、村松慎一、鍋島俊隆、新田淳美: 新規分子 Shati の脳部位特異的過剰発現がマウスの情動行動に及ぼす影響. 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会(東京, 2011. 10. 27)
50. 古関竹直、毛利彰宏、鈴木静香、中島杏紗、間宮隆吉、鍋島俊隆: ガランタミンのメタンフェタミン依存形成抑制作用におけるニコチン性およびムスカリン性アセチルコリン受容体の關与. 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会(東京, 2011. 10. 27)
51. 齊鹿絵里子、宮本嘉明、日比陽子、村松慎一、鍋島俊隆、新田淳美: 新規分子 Shati の”ジストニア”モデル動物に対する影響. 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会.(東京, 2011.10.28)
52. 永井拓、Yu Jinghua、北原裕子、衣斐大祐、鍋島俊隆、山田清文: 周産期免疫応答異常によって誘発される精神機能発達障害に対するニコチンの効果. 第 21 回日本病院薬剤師会東海ブロック学術集会・平成 23 年度日本薬学会東海支部例会 (名古屋, 2011.11.23)
53. Yurie Ogino , Hirotake Hida, Takeshi Seki Yurie Matsumoto, Akihiro Mouri, Kiyofumi Yamada, Norio Ozaki, Toshitaka Nabeshima, Yukihiro Noda: Blonanserin ameliorates phencyclidine - induced impairment of recognition memory through dopamine D1 receptor. 第 5 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム(名古屋, 2011.11.26)
54. Hirotake Hida, Akihiro Mour, Yu Ando,

- Mayu Ukai, Yurie Ogino, Masayuki Taniguchi, Kiyofumi Yamada, Toshitaka Nabeshima, Yukihiro Noda: Combined two factors of neonatal immune activation and adolescent Phencyclidine exposure affect psychological function in adult. 第5回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム(名古屋, 2011.11.27)
55. Mayu Ukai, Yu Ando, Akihiro Mouri, Hirotake Hida, Masayuki Taniguchi, Akira Yoshimi, Kiyofumi Yamada, Toshitaka Nabeshima, Norio Ozaki, Yukihiro Noda: Social defeat stress during the juvenile period causes the antidepressants-resistant social withdrawal 第5回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム(名古屋, 2011.11.27)
56. 鍋島俊隆、間宮隆吉: 隔離飼育および DISC1 遺伝子発現抑制による新たな精神疾患モデル動物の作製. 第44回精神神経系薬物治療研究会 (大阪, 2011.12.2)
57. 鳥海和也、毛利彰宏、成澤志穂、青山雄紀、井川夏美、陸玲玲、永井拓、間宮隆吉、鍋島俊隆: 胎生期におけるフェンシクリジンの投与は神経前駆細胞の分裂を障害し、前頭前皮質内グルタミン酸作動性神経細胞数の減少を生じる. 第85回日本薬理学会年会 (京都, 2012.3.14)
58. 古関竹直: 幼若期のエンリッチ環境はフェンシクリジン連続投与マウスのヒストンアセチル化に関連した行動異常を予防する. 第85回日本薬理学会年会 (京都, 2012.3.15)
59. 布目貴大、毛利彰宏、青山雄紀、松本友里恵、鳥海和也、古関竹直、間宮隆吉、澤明、山田清文、鍋島俊隆: 妊娠期における温度および日照環境の変化は依存性薬物および遺伝子変異による統合失調症様行動変化に対して脆弱化させる. 第85回日本薬理学会年会 (京都, 2012.3.15)
60. 肥田 裕丈、荻野由里恵、松本友里恵、毛利 彰宏、関 壮史、山田 清文、尾崎 紀夫、鍋島俊隆、野田 幸裕: ブロナンセリンはドパミン D1 受容体を介して、フェンシクリジン投与による認知機能障害を改善する. 第85回日本薬理学会年会 (京都, 2012.3.15)
61. 長倉 美由紀、玉地 亜衣、宇野 恭介、宮本 嘉明、鍋島 俊隆、尾崎 紀夫、新田 淳美: 精神疾患関連遺伝子 shati の産じょく期うつ病診断マーカーとしての可能性. 日本薬学会第132年会 (札幌, 2012. 3. 30)
62. Kiyofumi Yamada, D. Ibi, T. Nabeshima, A. Sawa, T. Nagai: Animal model of treatment-resistant schizophrenia. 28th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology (Stockholms, 2012.6.4.)
63. Atsumi Nitta, Y. Ishikawa, N. Iegaki, S.-i. Miuramatsu, T. Nabeshima, Y. Furukawa-Hibi, K. Uno, Y. Miyamoto: Overexpression of shati in the nucleus accumbens affects the abnormal behavior induced by methamphetamine in mice. 28th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology (Stockholms, 2012.6.4)
64. Toshitaka Nabeshima, T. Koseki, A. Mouri, T. Mamiya, T. Nagai, K. Toriumi, Y. Aoyama, T. Yamada, S. Suzuki, A. Nakajima. Exposure to enriched environments during adolescence prevents abnormal behaviours associated with histone deacetylation in phencyclidine-treated mice. 28th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology (Stockholms, 2012.6.5)
65. Masayuki Hiramatsu, M. Miwa, M. Tsuboi, Y. Noguchi, A. Enokishima, T.



- Nabeshima :Protective effects of betaine on lipopolysaccharide-induced memory impairment in mice and the involvement of gaBa transporter 2. 28th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology( Stockholms, 2012.6 .6)
66. Taku Nagai,Daisuke Ibi, Toshitaka Nabeshima, Kiyofumi Yamada :Role of astroglial IFITM3 in the neurodevelopmental impairments following neonatal polyI: C treatment. 21th Century Frontier R & D Program in Neuroscience , Brain Reserch Center Korea:BRC International Conference 2012@Jeju, (Jeju, 2012.6 .28)
  67. Toshitaka Nabeshima, Kazuya Toriumi, Atumi Nitta: A new psysiological functions of drug dependence regulating molecule, shati.21th Century Frontier R & D Program in Neuroscience , Brain Reserch Center Korea :BRC International Conference 2012 @Jeju, (Jeju, 2012.6 .28)
  68. 鍋島俊隆:シンポジウム7: 新規依存治療薬の探索-候補標的分子の解析から臨床試験まで.平成 24 年度 アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会 (札幌,2012.9 .8)
  69. Nabeshima Tosithaka:Physiological function of shati ( NAT8L), a new molecule ihibits drug dependence. The 16th Congress of International Sociery for Biomedical Research on Alcoholosm (Sapporo, 2012.9 .10)
  70. Toshitaka Nabeshima, Kazuya Toriumi, Minae Niwa, Atumi Nitta: A nobel molecule "SHATI" inhibiting Methamphetamine dependence. The 16th Congress of International Sociery for Biomedical Research on Alcoholosm Sapporo, 2012.9 .10)
  71. Toshitaka Nabeshima, Takenao Koseki, Yukihiro Noda:Suppressive effects of Galantamine on Methamphetamine dependence and psychosis in mice.The 16th Congress of International Sociery for Biomedical Research on Alcoholosm by converting pro-BDNF to mature BDNF. SFN Neuroscience2012 (New Orleans/ USA, 2012.10 .15)
  72. Daisuke Ibi, Taku Nagai, Akira Nakajima, Toshitaka Nabeshima, Kiyofumi Yamada: IFITM3 mediates neuronal and behavioral impairments following neonatal immune challenge.SFN Neuroscience2012 (New Orleans/ USA, 2012.10 .15)
  73. Taku Nagai, Juesuk Yu, Daisuke Ibi, Toshitaka Nabeshima, Kiyofumi Yamada:Nicotine ameliorates emotional and cognitive impairments induced by neonatal polyI:C treatment in mice. SFN Neuroscience2012 (New Orleans/ USA, 2012.10 .15)
  74. Kazuya Toriumi, Akihiro Mouri, Siho Narusawa, Yuki Aoyama, Yumi Ikawa, Linling Lu, Taku Nagai, Takayoshi Mamiya, Hyoung-Chun Kim, Toshitaka Nabeshima :Prenatal NMDA receptor antagonism impaired proliferation of neuronal progenitor, leading to fewer glutamatergic neurons in the prefrontal cortex .SFN Neuroscience 2012 (New Orleans/ USA, 2012.10 .16)
  75. Toshitaka Nabeshima:Animal Model of Schizophrenia Induced by Phencyclidine. The 28th International Kumamoto Medical Bioscience Symposium/The Progress in Neuroscience for Novel Neurological Therapeutics.(Kumamoto, 2012.11 .15)
  76. 家垣典幸、宮本嘉明、宇野恭介、日比陽子、鍋島俊隆、新田淳美:マウスにおける Shati 過剰発現は社会性行動およびメタンフェタミン反応性に影響

- する。第 63 回日本薬理学会北部会 (新潟 2012.9 .14)
77. 永井 拓, 鍋島 俊隆, 山田 清文: 新生仔期 polyI:C 処置による神経発達障害にはアストロサイトの IFITM3 が関与している. 第 35 回日本神経科学学会年会(名古屋,2012.9 .18)
  78. 磯野 俊成, 山下 直也, Tursun Alkam, 新田 淳美, 鍋島 俊隆, 五嶋 良郎: 脳室内にベータアミロイドを投与したアルツハイマー病モデルマウスでは collapsin response mediator protein 2 のリン酸化が上昇する. 第 35 回日本神経科学学会年会(名古屋,2012.9 .18)
  79. 今井 早希, 間宮 隆吉, 鍋島 俊隆, 海老原 史樹文:Usp46 KO マウスにおける行動学的解析. 第 35 回日本神経科学学会年会(名古屋,2012.9 .18)
  80. 國澤 和生, 坪井 純子, 小川 麻子, 春日井 悠司, 木戸 究, 鍋島 俊隆, 平松 正行: 拘束水浸ストレス負荷による記憶障害に対する betaine の改善作用:GABA 作動性神経系の関わり. 第 35 回日本神経科学学会年会(名古屋,2012.9 .18)
  81. 毛利 彰宏, 佐々木 文, 渡辺 研, 十川 千春, 北山 滋雄, 間宮 隆吉, 宮本 嘉明, 岩田 仲生, 山田 清文, 野田 幸裕, 鍋島 俊隆: MAGE-D1 はセロトニントランスポーターのユビキチン化を介したうつ様行動に関与する. 第 35 回日本神経科学学会年会(名古屋,2012.9 .18)
  82. 山田清文, Yan Yijin, 古関 竹直, 新田 淳美, 鍋島俊隆:覚せい剤依存動物モデルにおける TNF- $\alpha$  の抑制効果. 第 35 回日本神経科学学会年会 (名古屋,2012.9 .19)
  83. 家垣典幸、宮本嘉明、宇野恭介、日比陽子、鍋島俊隆、新田淳美:Shati 過剰発現マウスにおける行動解析.第 22 臨床精神薬理学会・第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会 (宇都宮,2012.10 .19)
  84. 平松正行、松倉拓哉、山梨航、鍋島俊隆:コルチコステロン投与モデルマウスに対する適合溶質 betaine の作用.第 22 臨床精神薬理学会・第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会(宇都宮, 2012.10 .19)
  85. 宇野恭介、永村美由紀、玉地亜衣、鍋島俊隆、尾崎紀夫、宮本嘉明、新田淳美:精神疾患患者の血清サンプルにおける新規分子 SHATI 濃度測定法の開発. 第 22 臨床精神薬理学会・第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会(宇都宮, 2012.10 .19 )
  86. 石川雄大、宮本嘉明、鷺見和之、家垣典幸、日比陽子、村松慎一、鍋島俊隆、宇野恭介、新田淳美:シャチの側坐核特異的過剰発現は代謝型グルタミン酸受容体 3 を介してマウスにおけるメタンフェタミン誘発性ドパミン遊離量増加を抑制する. 第 22 臨床精神薬理学会・第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会(宇都宮, 2012.10 .20)
  87. 肥田裕丈 , 毛利彰宏 , 古屋敷智之, 鈴木守人 , 鵜飼麻由, 谷口将之, 山田清文, 尾崎紀夫, 成宮 周、鍋島俊隆、野田幸裕:新生仔期の免疫異常により惹起される行動障害におけるプロスタグランジン E2 の関与. 第 22 臨床精神薬理学会・第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会 (宇都宮 , 2012.10 .20 )
  88. 新田淳美 , 石川雄大, 鷺見和之, 家垣典幸, 宇野恭介 , 日比陽子, 村松慎一, 鍋島俊隆 , 宮本嘉明:マウス側坐核での Shati の過剰発現によるメタンフェタミンの毒性の増強は代謝型グルタミン酸受容体 3 によって調節されている.フォーラム 2012 衛生薬学・環境トキシコロジー (名古屋, 2012.10 .25)
  89. 國澤和生, 坪井純子 , 小川麻子, 春日井悠司 , 鍋島俊隆 ,平松正行:拘束水

- 浸ストレス負荷による記憶障害に対する betaine の改善作用 :GABA 作動性神経系の関わり. フォーラム 2012 衛生薬学・環境トキシコロジー (名古屋, 2012.10 .25)
90. 中島菜月, 木下沙織, 鍋島俊隆, 平松正行:拘束水浸ストレスおよびホモシステイン投与により誘発される記憶障害に対するベタインの改善作用. フォーラム 2012 衛生薬学・環境トキシコロジー (名古屋, 2012.10 .25)
91. 肥田裕丈, 毛利彰宏, 古屋敷智之, 鈴木守人, 鶴飼麻由, 谷口将之, 山田清文, 尾崎紀夫, 鍋島俊隆:神経発達期の PolyI:C 投与により惹起される行動障害におけるプロスタグランジン E2 の関与フォーラム 2012 衛生薬学・環境トキシコロジー (名古屋, 2012.10 .25)
92. 松本友里恵, 丹羽美苗, 毛利彰宏, 尾崎紀夫, 野田幸裕, 鍋島俊隆:生後発達期における母子分離・隔離飼育に対する脆弱性は成熟後の行動異常の原因となる. フォーラム 2012 衛生薬学・環境トキシコロジー (名古屋, 2012.10 .25)
93. 野田幸裕, 谷口将之, 肥田裕丈, 荻野由里恵, 鶴飼麻由, 山田清文, 尾崎紀夫, 田中光一, 毛利彰宏, 鍋島俊隆:マウスの発達過程におけるグリア型グルタミン酸トランスポーター阻害による神経毒性は成体期の認知機能を障害する. フォーラム 2012 衛生薬学・環境トキシコロジー (名古屋, 2012.10 .25)
94. 毛利彰宏, 野田幸裕, 松本友里恵, 丹羽美苗, 新田淳美, 山田清文, 古川照栄, 鍋島俊隆 :  
3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) による精神毒性発現における脳由来神経栄養因子 (BDNF) の関与. フォーラム 2012 衛生薬学・環境トキシコロジー (名古屋, 2012.10 .25)
95. 間宮隆吉, 大橋玄季, 鶴岡裕生, 宮村美嵩, 古関竹直, 毛利彰宏, 鍋島俊隆, 平松 正行:コレシストキニンシステムは心理的ストレス負荷誘発行動障害を緩解する.フォーラム 2012 衛生薬学・環境トキシコロジー (名古屋, 2012.10 .25)
96. 鍋島俊隆:セロトニントランスポーターの代謝を標的としたうつ病の診断・治療薬開発.中部地区 医療・バイオ系シーズ発表会(名古屋, 2012.12 .4)
97. 鍋島俊隆:新規うつ病バイオマーカーおよび創薬ターゲットとしてのユビキチン化セロトニントランスポーター.2012 バイオビジネスアワード (大阪,2013.2 .15)

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許出願・取得

1. 発明の名称:「新規ステロイド誘導体及びその製造方法」出願番号:特願 2009-039770 発明者:小鹿一、間宮隆吉、鍋島俊隆
2. 発明の名称:「うつ病決定方法及び血中ユビキチン化セロトニントランスポーター分析キット」出願番号:特願 2011-228055  
追加出願:ノルアドレナリントランスポーターの発現・就職を指標とするうつ病診断キットの作成(出願手続き中、2012年12月25日)  
出願人:学校法人名城大学  
発明者:鍋島俊隆, 毛利彰宏、野田幸裕

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

「乱用薬物による薬物依存の発症メカニズム・予防・診断  
及び治療法についての研究」

平成 22 年度～平成 24 年度総合研究報告書

乱用薬物への渴望再燃機構の解明とその治療薬開発に関する研究

分担研究者：山本経之

研究協力者：縄田陽子、山口 拓、北市清幸

(長崎国際大学薬学部薬理学研究室)

[研究要旨]

本研究では、覚せい剤methamphetamine (MAP) 退薬時に発現する薬物への渴望(薬物探索行動)ならびに認知機能障害の発現機序を、脳内報酬系との関連性が示唆されているカンナビノイドシステム(カンナビノイドCB<sub>1</sub>受容体ならびにエンドカンナビノイドの観点から追究した。さらに、生殖機能に及ぼす大麻活性成分 $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) の反復投与による作用についても検討した。

初年度は、薬物への渴望に関する実験はラットの薬物自己投与実験法を用い渴望再燃の誘発因子の1つに挙げられるストレスの側面からCB<sub>1</sub>受容体に着目して検討した。本実験では、footshock負荷によるMAP探索行動を指標に検討した。このストレス誘発MAP探索行動は、カンナビノイドCB<sub>1</sub>受容体拮抗薬AM251 (3.2 mg/kg, i.p.) により有意に抑制された。また、ストレス反応に伴うコルチコステロンの関与を調べる目的で、コルチコステロン合成阻害薬metyraponeを投与したが、MAP探索行動は抑制されなかった。一方、認知機能はマウスの新奇物体認識試験を用いて検討した。7日間のMAP (1.0 mg/kg, i.p.) 反復投与後の退薬時では、test試行における新奇物体へのアプローチ時間は有意に低下し、認知機能障害が認められた。この認知機能障害は、AM251 (3.2 mg/kg, i.p.) のMAPとの併用反復投与により拮抗された。また、カンナビノイドCB<sub>1</sub>受容体遺伝子欠損マウスでは、MAP退薬時に野生型マウスで認められた認知機能障害は全く認められなかった。

2年目は、エンドカンナビノイド、特にanandamideならびにカンナビノイドシステムとの関連性が示唆されているアラキドン酸カスケードの観点から追究した。薬物関連刺激(cue)によって誘発されるMAP探索行動は、MAP退薬時におけるanandamide分解酵素(fatty acid amide hydrolase; FAAH) 阻害薬URB597の退薬時での反復投与(1日1回、計5日間)により有意に抑制された。さらに、cue呈示前の単回投与(1時間前処置)によっても抑制された。しかしながら、MAP-priming投与によって誘発されるMAP探索行動は抑制されなかった。また、MAP退薬時におけるURB597単回投与では、MAP探索行動は誘発されなかった。さらに、MAP探索行動におけるプロスタノイド受容体の関与を追究した。プロスタノイドEP1およびEP3受容体拮抗薬は、cueならびにMAP-priming投与によって誘発されるMAP探索行動を有意に抑制した。一

方、新奇物体認識試験において、URB597のpre試行前での単回投与群では、新奇物体へのアプローチ時間の有意な増加は認められず、認知機能障害が誘発された。この障害はカンナビノイドCB<sub>1</sub>受容体拮抗薬AM251およびCOX阻害薬meloxicamによって改善された。また、MAP退薬は本課題における認知機能を障害し、このMAP退薬による認知機能障害はCOX阻害薬diclofenacによって有意に改善された。

3年目は、エンドカンナビノイド、2-Arachidonoylglycerol (2-AG) に焦点を当てて検討した。cue 呈示およびfootshock 負荷によって誘発される MAP 探索行動は、MAP 退薬時における 2-AG 分解酵素 (Monoacylglycerol lipase; MAGL) 阻害薬 JZL184 を誘発因子負荷に単回投与 (1 時間前処置 ; 40 mg/kg, i.p.) することによって抑制された。しかしながら、MAP-priming 投与によって誘発される MAP 探索行動は抑制されなかった。また、新奇物体認識試験において、JZL184 の pre 試行前での単回投与 (40 mg/kg, i.p.) では、新奇物体へのアプローチ時間は対照群と差がなく、認知障害は認められなかった。一方、大麻活性成分 $\Delta^9$ -THC (3.2 mg/kg, s.c.) の 30 日間反復投与によるマウスの生殖機能に及ぼす影響を検討した。その結果、雌雄共に $\Delta^9$ -THC を反復投与された群では、妊娠は正常に認められたが、死産、奇形、産後の育仔異常が一部認められた。

以上のことから、①MAP 退薬時に認められるストレス誘発性 MAP 探索行動ならびに認知機能障害は、いずれも CB<sub>1</sub> 受容体の活性化により発現する事が明らかになった。また、footshock 誘発性の MAP 探索行動の発現にはコルチコステロンの関与は無い事が示唆された。②cue 呈示によって誘発される MAP 探索行動は、脳内 anandamide の増加によって抑制されることが明らかとなった。また、MAP 退薬時での認知機能障害は、CB<sub>1</sub> 受容体を介したアラキドン酸カスケードの活性化により発現している可能性が考えられる。③cue 呈示およびストレス負荷によって誘発されるは、脳内 2-AG の増加を伴うカンナビノイドシステムの活性化によって抑制されることが明らかとなった。④ $\Delta^9$ -THC の反復投与により、胎仔の発育障害や催奇形性ならびに育仔異常を誘発する可能性が示唆された。これらの知見を総括すると、渴望の誘発因子による相違が存在するが、MAP 探索行動の発現機序には CB<sub>1</sub> 受容体を介した脳内カンナビノイドシステムの調節機構が関与し、2-AG 分解酵素の阻害作用を有する薬物は、渴望を抑制する覚せい剤依存症の最も有力な治療薬候補として期待することができると考えられた。

## A. 研究目的

薬物依存症患者では、長期断薬後において薬物への渴望が容易に再燃する事が知られている。この渴望再燃を誘発する因子として、①類似する興奮性薬物の使用 (priming 投与)、②薬物の使用に関連する環境刺激 (薬物関連刺激) および、③スト

レス負荷の 3 つが挙げられる。临床上の上記誘発因子は、薬物自己投与実験法を用いた渴望の動物モデルにおいても同様の薬物探索行動を誘発する事が知られている。

カンナビノイド CB<sub>1</sub> 受容体は、大麻の主要活性成分 $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) が特異的に結合する受容体である。我々は

これまでに渴望再燃における CB<sub>1</sub> 受容体の役割に焦点を当て、その解明を試みてきた。その結果、興奮薬の priming 投与ならびに薬物関連刺激により誘発される覚せい剤 methamphetamine (MAP) 探索行動が、カンナビノイド CB<sub>1</sub> 受容体の活性化により誘発される事を明らかにした<sup>1)</sup>。

一方、薬物依存症では断薬後長期にわたり認知機能障害が認められる事が報告されている<sup>2)</sup>。近年我々は、合成麻薬 MDMA 退薬時に認知機能障害が認められ、その発現に CB<sub>1</sub> 受容体の活性化が関与する事を明らかにしている<sup>3)</sup>。

これらを背景に本研究では、MAP 探索行動の発現と認知機能における CB<sub>1</sub> 受容体の関与ならびに渴望再燃の治療ターゲットとしてエンドカンナビノイドである anandamide および 2-Arachidonoylglycerol (2-AG)、CB<sub>1</sub> 受容体との密接な関連性が示唆されているアラキドン酸カスケード<sup>4)</sup>に着目して検討した。また、依存性薬物の退薬時に認められる知的機能障害および生殖機能（繁殖能および精子細胞機能）に及ぼす大麻活性成分 $\Delta^9$ -THC の反復投与による作用についても検討した。

## B. 研究方法

### 1. 実験動物

薬物自己投与実験には Wistar-ST 系雄性ラット [株日本エスエルシー、300-350g] を使用した。認知機能に関する実験には ICR 系雄性マウス [株チャールズ・リバー、30-40g] ならびに CB<sub>1</sub> 受容体遺伝子欠損マウス [ブリュッセル大学、Ledent 教授より供与、30-40g] を用いた。

### 2. 使用薬物

自己投与用の覚せい剤 methamphetamine (MAP、大日本住友製薬株式会社; 0.02 mg/0.1 mL) は生理食塩液に溶解し、静脈内 (i.v.) へ注入した。MAP-priming 投与として 1 mg/kg の用量をテスト 30 分前に腹腔内に投与 (i.p.) した。コルチコステロン合成阻害薬 metyrapone (Tocris, Inc.; 100 mg/kg) は超純水 (2% Tween-80; WAKO, Inc. を含む) に溶解し、テスト 3 時間前に皮下に投与 (s.c.) した。カンナビノイド CB<sub>1</sub> 受容体拮抗薬 AM251 は、DMSO、Tween-80 および生理食塩液の混合液 (DMSO : Tween-80 : 生理食塩液 = 1 : 1 : 8) に溶解し、腹腔内投与した。anandamide 分解酵素阻害薬 URB597 (Tocris, Inc.) は、DMSO、Tween ならびに生理食塩液の混合液 (1:1:8) に溶解し腹腔内に投与した。2-AG 分解酵素阻害薬である JZL184 (Cayman Chemical Company) は、etanol、cremofor ならびに生理食塩液の混合液 (1:1:8) に溶解し腹腔内に投与した。ONO-8713 (EP1 受容体拮抗薬)、ONO-AE3-240 (EP3 受容体拮抗薬) ならびに ONO-AE3-208 (EP4 受容体拮抗薬) は (全て小野薬品工業株式会社より供与)、蒸留水と DMSO の混合溶液 (1:1) に溶解し、脳室内に投与した。COX 阻害薬 diclofenac (SIGMA, Inc.) は生理食塩液に、meloxicam (Wako, Inc.) は 5 % carboxymethyl cellulose 液に溶解し腹腔内に投与した。 $\Delta^9$ -THC は、etanol、Tween ならびに生理食塩液の混合液 (1:1:8) に溶解し腹腔内に投与した。

### 3. 薬物自己投与実験法

MAP 自己投与訓練に先立ち、あらかじめラットに餌ペレットを正強化子としたレバ

一押し行動を獲得させた。その後自己投与用のカテーテルの静脈内留置手術を行った。カテーテルはシラスティックカテーテル [外径 1.0 mm、内径 0.5 mm; (株)カネカメディクス] を使用し、ラットの右頸静脈から挿入し、先端を心耳の入り口直前に留置した。実験には、レバー押しに伴い薬物が注入されるアクティブレバーと、薬物が得られないインアクティブレバーの 2 つのレバーが装着されたオペラント箱 [29 cm×23 cm×33 cm ; (株)ニューロサイエンス] を使用した。ラットがアクティブレバーを 1 回押せば (FR1)、MAP (0.02 mg/100  $\mu$ L/infusion) が薬物関連刺激 (音刺激; 85 dB/2.9 kHz, 光刺激; 200 lux) と共に微量注入される。10 日間の MAP 自己投与実験後、MAP を生理食塩液に置換した自己投与実験 (薬物関連刺激呈示なし) を続けた (消去過程)。退薬 10 日目のレバー押し行動が減弱した時点で、ストレスを負荷し “渴望” の指標としての MAP 探索行動 (生理食塩液自己投与下でのレバー押し反応) の変容を検討した。

#### 4. ストレス負荷

ストレスとして footshock (0.8 mA, ON; 1 秒, variable interval; 10-70 秒) を、オペラントボックスの床面の金属性グリッドを通して 15 分間行った。

#### 5. 血漿コルチコステロン濃度の測定

血漿コルチコステロン濃度は、Corticosterone EIA キット (500655 ; Cayman Chemical Com.) を用いて測定した。まず、血漿サンプルは EIA buffer で 200 倍希釈し測定に使用した。次に、rabbit polyclonal

anti-sheep IgG 抗体が固定化された 96 穴プレートに、スタンダード/未知検体を入れた。次いで Corticosterone EIA Antiserum ならびに Corticosterone AChE Tracer を入れ、室温で 2 時間反応させた。この時、Corticosterone AChE Tracer はスタンダード/未知検体が結合していない未反応の antiserum と結合する。その後、Eliiman's 試薬 (AChE に対する基質を含む) を入れ室温遮光下で 60-90 分反応させた後、Multimode Detector (DTX880 ; Beckman Coulter) を用いて 412 nm の吸光度を測定した。

#### 6. 新奇物体認識試験

新奇物体認識試験は、MAP 反復投与後の退薬 7 日目にそれぞれ異なる動物を用いて実施した。本試験には、床面および壁面が黒色の Plexiglas の open field 装置 (直径 70 cm、高さ 40 cm) を用いた。認知させる物体として円錐形および球状の 2 種類の金属製物体を使用した。最初にマウスを open field 装置に 1 時間置き、装置に馴化させた (habituation 試行)。次の日に open field 装置内に同一の球状物体を 2 つ置き、提示物体から 1cm 外側につけられた円内にマウスの前肢が触れた時間をアプローチ時間として 10 分間にわたり測定した (training 試行)。その 3 時間後に片方の物体を形状の全く異なる物体 (円錐状物体) に置き換え、同様に物体へのアプローチ時間を測定した (test 試行)。尚、training 試行において物体へのアプローチ時間が 10 秒未満の動物は実験には使用しなかった。マウスの自発運動量 (走行距離) はデジタルビデオトラッキングシステムにて測定した (LimeLight、

Actimetrics Inc.)。

## 7. 生殖機能試験

実験群は1) ♂♀共 Saline 投与群、2) ♂ $\Delta^9$ -THC —♀Salin 投与群、3) ♂saline—♀ $\Delta^9$ -THC 投与群、4) ♂♀共 $\Delta^9$ -THC 投与群の4群に分けて行った。大麻活性成分 $\Delta^9$ -THC (3.2 mg/kg)は30日間反復皮下投与した。退薬10日目に雄1匹に対し雌2匹を小ケージに入れ交配させた。その後、朝夕に膣栓(vaginal plug)の有無を観察した。出産を確認後、産子の観察と体重を計測した。退薬35日後、雄の精巣と副精巣尾部の精子の形態を観察した。

## 8. 統計学的処理

値は全て平均±標準誤差で表した。二群間の有意差検定には、Bonferroni / Dunn testを用いた。ただし、生殖機能の結果解析には Student *t*-test を用いた。

### C. 研究結果

#### 1. MAP 退薬時に発現する薬物探索行動ならびに認知機能障害におけるストレスの影響およびカンナビノイド CB<sub>1</sub> 受容体の関与 1-1) footshock 負荷による MAP 探索行動の発現

MAP 自己投与後の退薬時に MAP を生理食塩液に置換するとそのレバー押し回数は徐々に低下し、9日目のレバー押し回数は 5.4 ± 0.7 回となった。退薬 10日目の footshock 負荷により、ラットのレバー押し回数は 26.9 ± 4.1 回と有意に増加し、MAP 探索行動が発現した ( $p < 0.001$  vs. non-shock)。

一方、退薬 10日目の血漿コルチコステロ

ン値は、薬物自己投与実験を始める直前のそれと比較して差は認められなかった。footshock 負荷により、この血漿コルチコステロン値は約 3 倍にまで増加した。この footshock による血漿コルチコステロン濃度の増加は、コルチコステロン合成阻害薬 metyrapone (100 mg/kg, s.c.) の前処置により完全に抑制された。しかしながら、metyrapone によって footshock により誘発される MAP 探索行動は抑制されなかった ( $p = 0.77$ )。さらに footshock により誘発される MAP 探索行動は、CB<sub>1</sub> 受容体拮抗薬 AM251 (3.2 mg/kg) により有意に抑制された。

#### 1-2) MAP 反復投与後の退薬時に誘発される認知機能障害

vehicle 群における test 試行での新奇物体へのアプローチ時間 (24.8 ± 2.8 秒) は、既存物体へのそれ (6.2 ± 1.3 秒) と比較して有意に長かった ( $p < 0.0001$  vs. 既存物体へのアプローチ時間)。また、新奇物体へのアプローチ率は、80.3 ± 3.3%であった。一方、MAP 反復投与後の退薬 7日目の新奇物体へのアプローチ率は、1.0 mg/kg 投与群では 52.5 ± 7.4%、3.2 mg/kg 投与群では 63.5 ± 4.2% となり、vehicle 群と比較していずれも有意に低下していた ( $p < 0.05$  vs. vehicle 群)。この時、テスト試行における MAP 退薬群の自発運動量 (歩行数) は、vehicle 群と比較して差はなかった ( $p = 0.11$ )。

MAP 退薬時に認められたアプローチ率の低下は、カンナビノイド CB<sub>1</sub> 受容体拮抗薬 AM251 (3.2 mg/kg) と MAP との併用投与群では認められなかった ( $p < 0.01$  vs. MAP 反復投与群)。一方、vehicle 群の新奇物体へ



のアプローチ率は、カンナビノイド CB<sub>1</sub> 受容体遺伝子欠損 (CB<sub>1</sub>KO) マウスでは 74.1±7.6 % となり野生型マウスと比較して差はなかった ( $p=0.40$ )。しかしながら、CB<sub>1</sub>KO マウスのアプローチ率は、野生型マウスとは異なり MAP (1.0 mg/kg) 退薬時に全く低下しなかった。

## 2. MAP 退薬時に発現する薬物探索行動ならびに認知機能障害におけるエンドカンナビノイド anandamide およびアラキドン酸カスケードの関与

### 2-1) MAP 探索行動の発現におけるエンドカンナビノイド anandamide の関与

MAP 自己投与後の退薬時に MAP を生理食塩液に置換するとそのレバー押し回数は徐々に低下し、5 日目のレバー押し回数は 5.4±0.7 回となった。退薬 6 日目の cue 呈示によりラットのレバー押し回数は 31.7±3.9 回と増加し、MAP 探索行動が発現した。この MAP 探索行動は、MAP 退薬時における URB597 (3.2 mg/kg) の反復投与 (1 日 1 回、計 5 日間) によりレバー押し回数が 16.5±3.3 回となり、有意に抑制された ( $p<0.05$ )。

この cue 呈示により誘発される MAP 探索行動は、anandamide 分解阻害薬 URB597 (3.2 mg/kg, i.p.) の単回投与 (薬物探索行動のテスト開始 1 時間前) により、そのレバー押し行動は 11.3±5.5 回まで抑制された ( $p<0.01$ )。また、cue 呈示と同様に、MAP-priming 投与によっても MAP 探索行動が誘発された (38.6±15.1 回)。しかしながら、MAP-priming 投与により誘発される MAP 探索行動は、URB597 の 3.2 および 10 mg/kg の用量において抑制されなかった。一方、退薬時での URB597 (3.2, 10 mg/kg)

の単回投与は、MAP 探索行動を誘発しなかった (レバー押し回数; 9.2±2.3 回)。

### 2-2) MAP 探索行動発現におけるプロスタノイド EP 受容体の関与

cue 呈示ならびに MAP-priming 投与により誘発される MAP 探索行動は、EP1 受容体拮抗薬 ONO-8713 ならびに EP3 受容体拮抗薬 ONO-AE3 -240 の脳室内投与 (100 µg/side) によって有意に抑制された。しかしながら、EP4 受容体拮抗薬 ONO-AE3-208 の脳室内投与 (32 µg/side) はいずれの MAP 探索行動も抑制しなかった。

### 2-3) 認知機能障害におけるエンドカンナビノイド anandamide の役割

vehicle 群における test 試行での新奇物体へのアプローチ時間 (41.0±10.8 秒) は、既存物体へのそれ (9.3±1.3 秒) と比較して有意に長かった ( $p<0.0001$  vs. 既存物体へのアプローチ時間)。また、新奇物体へのアプローチ率は、79.5±4.6 % であった。これに対して、マウスの test 試行における新奇物体へのアプローチ時間は、pre 試行 30 分前の URB597 投与 (0.32 mg/kg, i.p.) によって既存物体へのそれと比べて変化がなく、アプローチ率は 56.0±4.2 % まで低下した ( $P<0.01$  vs. vehicle 群)。この URB597 によるアプローチ率の低下は、CB<sub>1</sub> 受容体拮抗薬 AM251 および COX 阻害薬 meloxicam によって拮抗された ( $P<0.05$  vs. URB597 群)。

一方、CB<sub>1</sub> 受容体遺伝子欠損 (CB<sub>1</sub>KO) マウスを用いた検討において、vehicle 群の新奇物体へのアプローチ率は 74.1±7.6 % となり野生型マウスの vehicle 群と比較して差はなかった。また、URB597 を投与した

CB1KO マウスのアプローチ率は、野生型マウスに投与した場合と異なり、全く低下しなかった。

#### 2-4) MAP 退薬時に認められる認知機能障害におけるアラキドン酸カスケードの関与

7日間の MAP (1.0 mg/kg) 反復投与後の退薬 7 日目の新奇物体へのアプローチ率は、 $52.5 \pm 7.4\%$ 、となり、vehicle 群 (アプローチ率  $80.3 \pm 3.3\%$ ) と比較して有意に低下していた ( $p < 0.001$  vs. vehicle 群)。この MAP 退薬時でのアプローチ率の低下は、MAP 退薬 7 日目における pre 試行 30 分前での COX 阻害薬 diclofenac (10 mg/kg) の単回投与により改善された ( $70.0 \pm 3\%$ ,  $p < 0.05$  vs. MAP 退薬群)。また、MAP 投与時に diclofenac (10 mg/kg) を併用投与することによって、退薬時に認められるアプローチ率の低下は観察されなかった ( $78.3 \pm 4.9\%$ ,  $p < 0.01$  vs. MAP 退薬群)。

### 3. MAP 退薬時に発現する薬物探索行動ならびに認知機能障害におけるエンドカンナビノイド 2-AG の関与

#### 3-1) MAP 探索行動の発現におけるエンドカンナビノイド 2-AG の関与

MAP 自己投与後の退薬時に MAP を生理食塩液に置換するとそのレバー押し回数は徐々に低下し、5 日目のレバー押し回数は  $4.6 \pm 0.6$  回となった。退薬 6 日目の cue 呈示によりラットのレバー押し回数は  $31.7 \pm 3.9$  回と増加し、MAP 探索行動が発現した。この MAP 探索行動は、MAP 退薬時における 2-AG 分解酵素阻害薬 JZL184 (40 mg/kg, i.p.) の急性投与 (薬物探索行動のテスト開始 60 分前) によりレバー押し回数は、 $7.8 \pm 2.5$

回となり有意に抑制された ( $p < 0.001$ )。また、cue 呈示と同様に、MAP-priming 投与によっても MAP 探索行動が発現された ( $38.5 \pm 11.2$  回)。しかしながら、MAP-priming 投与により誘発される MAP 探索行動は、JZL184 の 32 および 40 mg/kg の用量において抑制されなかった。

さらに、footshock 負荷によって誘発される MAP 探索行動についても検討した。退薬 10 日目の footshock 負荷により、ラットのレバー押し回数は  $26.9 \pm 4.1$  回と有意に増加し、MAP 探索行動が発現した。このストレス誘発 MAP 探索行動は、JZL184 (40 mg/kg, i.p.) の単回投与によりレバー押し回数が  $8.8 \pm 3.0$  回となり、有意に抑制された ( $p < 0.05$ ) が、anandamide 分解酵素阻による有意な変化はなかった。

#### 3-2) エンドカンナビノイド 2-AG の認知機能における関与

vehicle 群における test 試行での新奇物体へのアプローチ時間 ( $45.1 \pm 8.8$  秒) は、既存物体へのそれ ( $15.7 \pm 5.6$  秒) と比較して有意に長かった ( $p < 0.001$  vs. 既存物体へのアプローチ時間)。また、新奇物体へのアプローチ率は、 $75.8 \pm 2.3\%$  であった。これに対して、マウスの test 試行における新奇物体へのアプローチ時間は、pre 試行 120 分前の JZL184 投与 (40 mg/kg, i.p.) によってもアプローチ率は  $71.8 \pm 4.2\%$  となり、vehicle 群と比較して差はなかった。

### 4. 生殖機能に及ぼす大麻活性成分 $\Delta^9$ -THC の反復投与による作用

#### 4-1) 精子での CB<sub>1</sub> 受容体および CB<sub>2</sub> 受容体の発現について

CB<sub>1</sub> 受容体および CB<sub>2</sub> 受容体に対するそれぞれの特異的抗体を用いて追究した。その結果、CB<sub>2</sub> 受容体は先体(Acrosome)、中片部(Mid piece)、尾部(Tail)を含む鞭毛全体に発現し、CB<sub>1</sub> 受容体は先体と中片部に発現することが明らかになった。

#### 4-2) $\Delta^9$ -THC (3.2 mg/kg,s.c. ; 30 日間) の反復投与

マウスの生殖機能に及ぼす  $\Delta^9$ -THC (3.2 mg/kg, s.c. ; 30 日間) 反復投与の影響について調べた。その結果、以下の事が明らかになった。①  $\Delta^9$ -THC の反復投与を行った雌雄の mating によって、いずれの♀マウスも膣栓が観察され、妊娠期間に有意な差もなかった。また、② 産仔(pup)数や仔の成長に有意な差は見られなかった。しかし、③  $\Delta^9$ -THC 反復投与の♂と Saline 反復投与♀ (1 組) の産仔において、奇形を伴う死産が観察され、④  $\Delta^9$ -THC 反復投与の♀ (2 組) が育仔期間に死亡した。

また、精巣(Testis)、精巣上体尾部(cauda epididymidis)、精嚢腺(seminal vesicle)には異常は観察されなかったが、⑤正常な成熟精子では残余小体(residual body)が離脱しているが、 $\Delta^9$ -THC 反復投与の♂の精子は残余小体が付着した未成熟なものが多かった。また精子の中には、鞭毛が中片部を境にほぼ直角に屈曲しているものや三日月型の精子の頭部が円形に変形し形態異常を有するものが数多く観察された。

### D. 考察

#### 1. MAP 退薬時に発現する薬物探索行動ならびに認知機能障害におけるストレスの影響

#### 響およびカンナビノイド CB<sub>1</sub> 受容体の関与

水迷路試験を用いてのラットの空間認知記憶の獲得は cold water ストレスにより促進されるが、この学習促進作用はコルチコステロン合成阻害により拮抗される事が Akirav らによって報告されている<sup>5)</sup>。この事は、ストレスによる学習獲得促進作用にはコルチコステロンが促進的に関与する事を示している。さらに、餌制限ストレスは、cocaine 単回投与によるラットの自発運動量亢進作用を増強する<sup>6)</sup>。この増強作用も、コルチコステロン合成阻害薬投与により拮抗される。このように、ストレスにより誘発される行動変化とコルチコステロンの増加とは、相関している事が分かる。しかしながら、本実験での footshock により誘発される MAP 探索行動は、コルチコステロン合成阻害薬 metyrapone の投与によって抑制されなかった。この事から、MAP 探索行動の発現に対して、コルチコステロンの直接的な関与は低い事が示唆される。

近年、ラットへの拘束ストレス負荷によりエンドカンナビノイドである 2-AG 量が扁桃体において増加する事が明らかにされている<sup>7)</sup>。本実験では、ストレスにより誘発される MAP 探索行動は CB<sub>1</sub> 受容体拮抗薬により抑制された。これらの事から考えると、MAP 探索行動の発現は、footshock による 2-AG の増加を介して、CB<sub>1</sub> 受容体が活性化される事によって発現している可能性が示唆される。

一方、ドパミン D<sub>1</sub> 受容体拮抗薬 SCH23390 ならびに D<sub>2</sub> 受容体拮抗薬 raclopride は、heroin-priming 投与により誘発される heroin 探索行動を抑制する事が知られている<sup>8)</sup>。しかしながら、footshock によ

り誘発される heroin 探索行動は、これらの D<sub>1</sub> および D<sub>2</sub> 受容体拮抗薬では抑制されない<sup>8)</sup>。この事から、薬物探索行動の発現メカニズムは、誘発因子によって異なる事が示唆される。我々は、薬物関連刺激ならびに MAP-priming 投与により誘発される MAP 探索行動が footshock によるそれと同様に CB<sub>1</sub> 受容体の活性化を介して発現している事を報告した<sup>1)</sup>。これらの事から、薬物探索行動発現におけるドパミン神経系の関与とは異なり、CB<sub>1</sub> 受容体のそれは、3種類の誘発因子に共通して促進的に関与している事が示唆される。

これとは別に、我々は、合成麻薬 MDMA 退薬時に認められる認知機能障害が CB<sub>1</sub> 受容体拮抗薬と MDMA との併用投与により、また CB<sub>1</sub> 受容体遺伝子欠損マウスでは認められない事を報告した<sup>3)</sup>。さらに、MDMA 退薬時での認知機能障害は、退薬時での CB<sub>1</sub> 受容体拮抗薬の単回投与によっても改善される事も明らかにしている。これらの事から、MDMA 投与による認知機能障害は CB<sub>1</sub> 受容体の活性化によって発現している可能性が示唆される。換言すれば、CB<sub>1</sub> 受容体は、MAP 退薬時に認められる認知機能障害の発現と共に、その維持にも促進的に関与していると考えられる。

## 2. MAP 退薬時に発現する薬物探索行動ならびに認知機能障害におけるエンドカンナビノイド anandamide およびアラキドン酸カスケードの関与

我々は MAP 探索行動の発現が、CB<sub>1</sub> 受容体拮抗薬 SR141716A により抑制され、逆に CB<sub>1</sub> 受容体作動薬 HU210 により誘発される事を明らかにしている<sup>1,9)</sup>。また、MAP 退

薬時に  $\Delta^8$ -THC を反復投与することにより MAP 探索行動の発現が抑制されることも見出している<sup>1)</sup>。これらの知見から、MAP 探索行動の発現要因は、①MAP 退薬時でのカンナビノイドシステムの不活性化、および②MAP 探索行動発現時における CB<sub>1</sub> 受容体の活性化であると推察される。URB597 は、anandamide 分解酵素 FAAH を阻害する事により脳内での anandamide を増加させ<sup>10)</sup>、間接的に CB<sub>1</sub> 受容体を活性化する薬理作用を有する。この URB597 は、今回用いた用量ではその単回投与によって MAP 探索行動を誘発しないことから、CB<sub>1</sub> 受容体活性化作用は HU210 と比較して緩やかである事が推察される。従って、MAP 退薬時における URB597 の反復投与は、不活性化された脳内カンナビノイドシステムを賦活させる事で MAP 探索行動の発現を抑制したと考えられる。また、誘発因子を負荷する直前での URB597 の単回投与は、MAP 探索行動を誘発しない程度にカンナビノイドシステムを賦活させ、誘発因子による急激な CB<sub>1</sub> 受容体の活性化を阻止する事により MAP 探索行動の発現を抑制した可能性が考えられる。一方、URB597 による MAP 探索行動の抑制作用は cue 呈示による場合に限定されており、誘発因子による相違が認められた。MAP 探索行動の発現は、誘発因子によって脳内発現機序が異なる事が、その脳内責任部位の検討により示唆されている。事実、我々はリドカインを用いた実験から、cue 呈示による MAP 探索行動の発現に扁桃体が促進的に関わるが、MAP-priming 投与によるそれには関与しない事を明らかにしている<sup>11)</sup>。しかしながら、この扁桃体における特異的な anandamide の分布は報告されて