

装置を用いた。ケージ内での行動量測定装置 (Scanet SV-20、メルクエスト、富山) により測定した。マウスを装置に馴化させるため、1 日目にマウスを無処置で装置に入れ、1 時間の行動量を測定した (順化)。2~8 日目に METH (1 mg/kg 大日本住友製薬 (株) 大阪) または生理食塩水 (10 ml/kg, s.c.) 投与の 30 分前に CI-988 (トクリスバイオサイエンス、0.2 および 2 mg/kg) 投与した。2, 4, 6, 8 日目に METH 投与後直ちにマウスを装置に入れ、行動量を 1 時間測定した。METH を連続投与することによって生じる行動量増加の亢進を行動感作の指標とした。

3. 条件付け場所嗜好性試験

透明なプラスチック製の箱 (明室) と黒色のプラスチック製の箱 (暗室) (各 15 × 15 × 15 cm) からなり、スライド式の仕切り (10 × 15 cm) で区切られている装置を用いた。マウスがこの 2 つの部屋を区別できるように、明室の床は白色プラスチック製メッシュで覆い、暗室の床はプラスチック製の平板で覆った。明室の上方には白熱電灯 (6 W、20 cm) を設置し、各部屋の滞在時間を測定するため、これを Scanet SV-20LD (メルクエスト、富山) 内に設置した。1 日目と 2 日目に 2 区画の間の仕切りを外してマウスが両方の部屋を自由に移動できるようにし、マウスを装置内に入れて 15 分間自由に探索させた。3 日目にマウスを同様にして装置内を 15 分間自由に探索させ、明室と暗室に滞在した時間をそれぞれ測定した (preconditioning test: pre test)。4 日目から 9 日にかけて、METH の条件付けを行った (conditioning)。4, 6, 8 日目に、METH (10 mg/kg, s.c.) または生理食塩水をマウスに投与し、その直後にどちらか一方の部屋に 20 分間閉じ込めた。5, 7, 9 日目には、生理食塩水を投与した後に METH で条件付けを行っていないもう一方の部屋にマウスを 20 分間閉じ込めた。なお、条件付

けする部屋は、カウンターバランス法により各群において pre test における各部屋での滞在時間が均等になるように割り付けた。最終条件付け終了 24 時間後の 10 日目に、3 日目の pre test と同様にしてマウスに装置内を 15 分間自由に探索させ、明室と暗室に滞在した時間をそれぞれ測定した (post-conditioning test: post test)。3 日目の pre test において、METH 投与側の部屋に滞在した時間から生理食塩水投与側の部屋に滞在した時間を引いたものを pre-conditioning 値とし、10 日目の post-conditioning 値も同様にして求めた。さらに post-conditioning 値から pre-conditioning 値を引いた値を conditioned place preference 値とし、METH の精神的依存性の指標とした。

4. 情動及び認知機能関連試験

明暗箱試験：実験装置にはプレキシグラス製のシャトルボックス (W15 x L30 x H15 cm) を用いた。一方の明室は透明で、床面は凹凸のある白色、もう一方の暗室は黒色で、床面は直径 1 mm のステンレス製グリッドが 1 cm おきに設置してある。マウスを透明コンパートメント側に静かに入れ、5 分間各コンパートメントに滞在する時間を測定した。

新奇物体認識試験 (NORT)：実験装置にはプレキシグラス製のオープンフィールド箱 (W50 x L50 x H20 cm) を用い、装置の底には木屑を敷いた。NORT は馴化試行、訓練試行および保持試行からなり、1 および 2 日目の馴化試行では、実験装置にオブジェクトを設置せず、装置に 10 分間マウスを慣らした。3 日目の訓練試行では、装置内に 2 つのオブジェクトを設置し、マウスを 10 分間自由に探索させた。その 40 分後の保持試行では、片方のオブジェクトを新奇オブジェクトに置換し、再びマウスを装置内に入れ、10 分間自由に探索させた。各オブジェクトの探索時間および 2 つのオブジェクトを探索している総探索時間を

測定した。訓練試行においては総探索時間に対するいずれかのオブジェクトへの探索時間の割合 (%) を、保持試行においては探索時間に対する新奇オブジェクトに対する探索時間の割合 (%) を探索嗜好率として算出し、認知機能の指標とした。

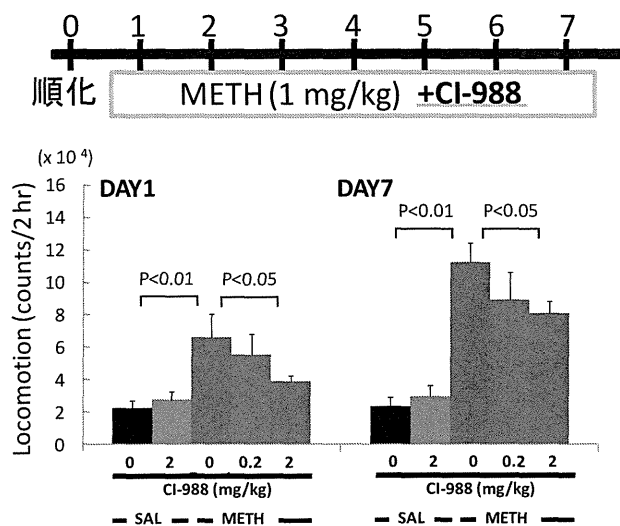


図2 METH連続投与による行動感作に対するコレシストキニン受容体拮抗薬の作用 実験スケジュール (上段) と行動感作に対する CI-988 (0.2 および 2 mg/kg ip) の影響。

社会性行動試験: 1 日目に装置に対して 10 分間の馴化を行い、2 日後に社会性行動試験を行った。それぞれ異なるケージ内で飼育していた同系統の 2 匹のマウスを同時に装置中央に入れ、その直後から 10 分間、社会性行動として、お互いに嗅ぎ合う行動 (sniffing)、相手の動物を追いかける行動 (following)、相手の動物の上に乗るかかるとする行動 (mounting)、相手の動物の下に潜ろうとする行動 (scrawling) のいずれかを示している時間を測定した。

血中コレシストキニン濃度の測定: 行動実験終了後、断首により血液を採取し、EDTA 入りチューブに入れて 1600 x g で 15 分間遠心し上清を得た。抽出および測定は Protocol for CCK (26-33) EIA kit (EK-069-04; Phoenix Pharmaceuticals, INC, USA) に従って行った。

4. 統計解析

結果は平均値 ± 標準誤差として示した。得られた結果は、one-way による分散分析を行い、各群間比較には、Bonferroni の多重比較検定法を用いた。なお、危険率が 5% 以下の場合を有意差ありと判定した。

C. 研究結果

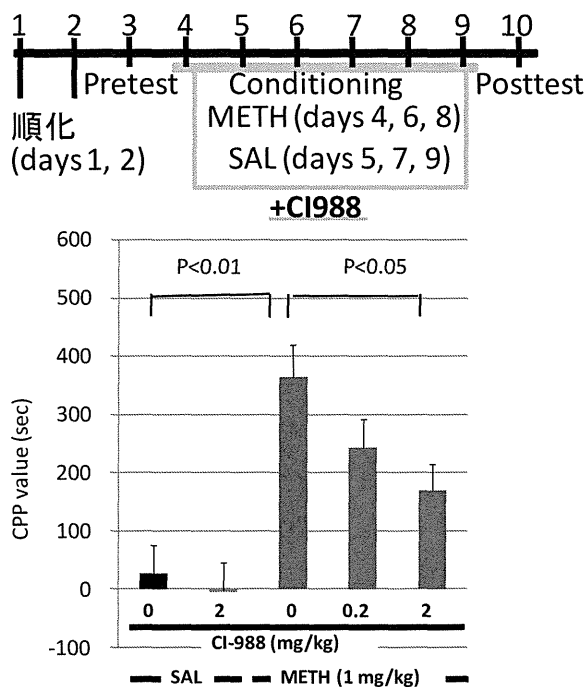


図3 METH連続投与による条件付け場所嗜好性に対するコレシストキニン受容体拮抗薬の作用 実験スケジュール (上段) と条件付け場所嗜好性に対する CI-988 (0.2 および 2 mg/kg ip) の影響。

行動量: 図 2 上段に示したスケジュールに従って薬物投与の前日に装置に馴化させた。1 日目に METH 処置 (1 mg/kg, s.c.) の 30 分前に CI-988 (0.2 および 2 mg/kg i.p.) を投与し行動量を測定した。その結果、CI-988 は用量依存的に METH による行動過多を抑制した (図 2 左)。なお、CI-988 (0.2 および 2 mg/kg i.p.) 自身は溶媒投与群と比較して特に影響しなかった。7 日目にも薬物処置後に行動量を測定し、METH による行動感作を確認した。

この行動感作に対しても CI-988 (2 mg/kg i.p.) は有意に抑制作用を示した (図 2 左)。

条件付け場所嗜好性試験：図 3 上段に示すように METH (1 mg/kg, s.c.) 条件付けの 30 分前に CI-988 (0.2 および 2 mg/kg i.p.) を併用投与したところ、CI-988 は用量依存的に METH による場所嗜好性の形成を抑制した (図 3 下段)。一方、6 日間の METH (1 mg/kg, s.c.) 条件付けによる場所嗜好性形成後の発現に対して 10 日目に post test を行った CI-988 を急性投与しても何ら影響しなかった (データ示さず)。

側坐核細胞外ドーパミンレベル：メタンフェタミンの急性投与後に観察される側坐核でのドーパミンレベルの上昇が、CI-988 の 30 分前処置によって有意に抑制された (図 4)。

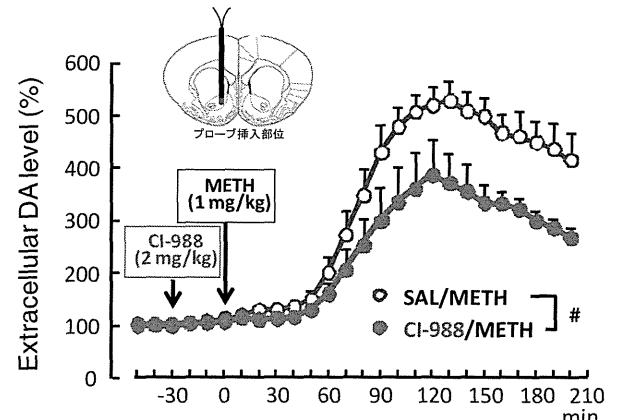


図 4 メタンフェタミン誘発側坐核細胞外ドーパミンレベル増加に対するコレシストキニン受容体拮抗薬の作用

2 周辺症状に対する CI-988 の作用

メタンフェタミンを 1 日 1 回 7 日間投与し、7 日間の休薬後、明暗箱試験、新奇物体認識試験および社会性行動試験を行った (図 4 上段)。

明暗箱試験：CCK2tg マウスの明室滞在時間は、野生型マウスに対し、少なかったが有意ではなかった。一方、メタンフェタミン投与後はどちらの群も明室滞在時間が短くなったが、CCK2tg マウ

スは統計学的に有意であった。この CCK2tg マウスで観察された明室滞在時間の短縮は、CI-988 (2 mg/kg) の投与によって有意に緩解された (データ示さず)。

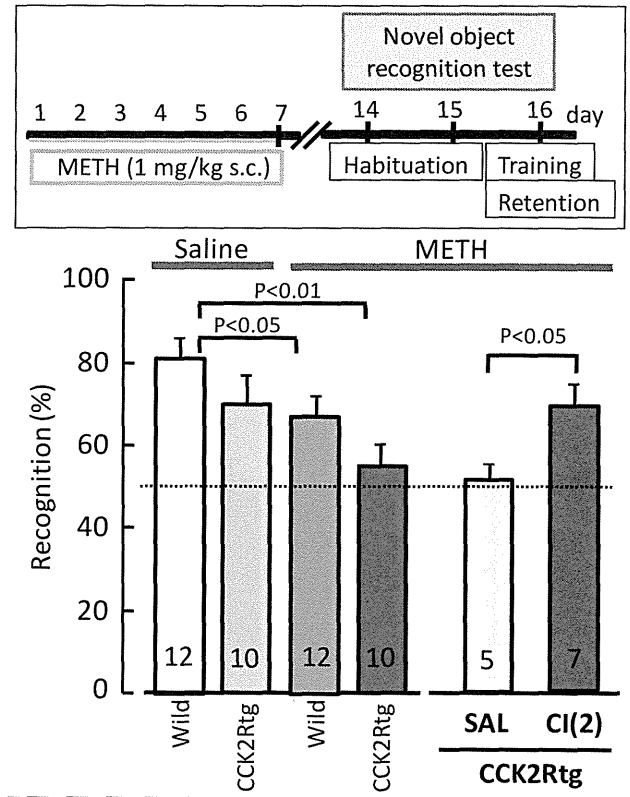


図 5 メタンフェタミン連続投与による新奇物体認識障害に対するコレシストキニン受容体拮抗薬の作用 実験スケジュール (上段) と新奇物体認識試験における野生型マウスおよび CCK2Rtg マウスにおける反応。また CI-988 (2 mg/kg ip) の作用。

新奇物体認識試験：訓練試行時の探索嗜好率は、各群間で有意な差は認められなかった (データ示さず)。一方、保持試行時では野生型および CCK2Rtg マウスにおいてメタンフェタミン投与群で有意に障害され、その障害は CCK2Rtg マウスの方が強かった。この CCK2Rtg マウスで観察された障害に対し、CI-988 (2 mg/kg) を投与すると有意に緩解した (図 5 下段)。

社会性行動試験：10 分間の相手に対する追尾、身繕い時間 (社会性行動時間) は、生理食塩液を処置後の CCK2Rtg マウスで有意な短縮が認められた。さらにメタンフェタミン投与によって野生型

および CCK2Rtg マウスの両群で生理食塩投与群と比べて社会性行動時間が短縮した。さらに、この CCK2Rtg マウスにおける短縮は、CI-988 (2 mg/kg) を投与すると有意に緩解した (図 6)。一方、相手から受ける社会性行動の差は各群間で認められなかった (データ示さず)。

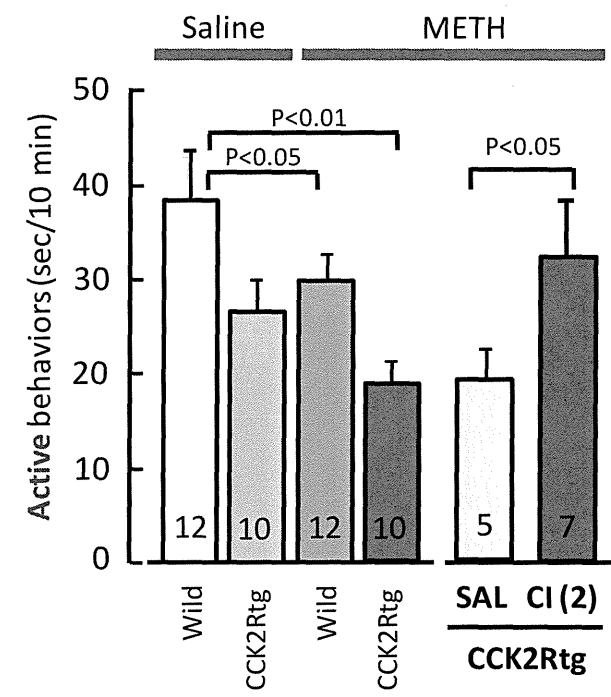


図6 メタンフェタミン連続投与による(積極的)社会性行動障害に対するコレシストキニン受容体拮抗薬の作用。社会性行動における野生型マウスおよびCCK2Rtgマウスにおける反応、およびCI-988(2 mg/kg ip)の作用。

D. 考察

METH 依存に陥ると、幻覚・妄想や認知障害など覚せい剤精神病を発症し⁶⁾、動物においても同様な症状が観察される。症状が発現する前に一刻も早く依存形成を抑制することが、覚せい剤にとどまらず薬物依存症の治療を行う上で非常に重要なポイントであり、研究のターゲットとなる。

3年間の研究期間では、METHによる精神依存性行動について確認し、それら指標に対するコレシストキニン2受容体拮抗薬の作用を行動薬理的に検討した。コレシストキニン2受容体拮抗薬

CI-988それ自身は2 mg/kgまでの用量では、行動に何ら影響しなかった。一方、METHとの併用処置によってMETHによる行動過多およびCPP法によるMETH条件付け場所嗜好性に対しては、どちらも抑制した(図2および3)。このことはMETHのドパミンに対する作用を脳内のコレシストキニン受容体が直接あるいは間接的に抑制する可能性があることを示している。そうしたドパミンシステムとコレシストキニンシステムの相互作用について直接的な可能性を確認するために、免疫組織化学的手法により側坐核におけるCCK2受容体の発現を観察したところ、神経細胞上においてその発現が認められ、また主にドパミンD2受容体ではなく、D1受容体との共局在が観察された。そこで、精神依存性行動に重要な役割を果たしている側坐核における細胞外ドパミン量を測定した。すると、METHによって誘発されるドパミン量の増大がCI-988(2 mg/kg)の前処置によって部分的ではあるが、有意に抑制された。このことから、CCK2受容体は側坐核のドパミン神経系に対し、直接あるいは間接的にドパミン遊離作用を調節することによってMETHによる行動過多あるいは精神依存様症状を緩解していることが明らかとなった。

一方、認知機能、不安様症状、社会性行動など周辺症状についてもCI-988有効性を検討した。METHは野生型マウスにおいて、上記周辺症状を誘発した。CCK2Rtgマウスにおいてはそれらの症状がより強く観察された。こうした症状に対し、CI-988は有意に拮抗作用を示し、緩解した。また、海馬や前頭皮質において、電気刺激に対する細胞応答性を検討した。METHを連続処置したマウスから摘出した組織において、細胞応答性が減弱していた。この減弱はCI988の添加で有意に抑制されていた(データ示さず)。したがって、この点

においても、CI988の有用性が示された。

以上のことは、①CCK2受容体は、METH誘発行動障害に重要な役割を果たしていること、②CCK2受容体は、ドパミン神経系に対する調節作用を有すること、③CI-988はMETHによる行動障害を抑制することを示しており、CI-988はMETH誘発行動障害の治療薬となる可能性が示唆された。

E. 結論

CCK2受容体はドーパミン受容体と相互作用を有しており、CCK2受容体拮抗薬がMETH誘発依存性行動の形成を抑制する可能性が示唆された。

[参考文献]

- 1) Srisurapanont M, Ali R, Marsden J, Sunga A, Wada K and Monterio M: Psychotic symptoms in methamphetamine psychotic in-patients. **Int J Neuropsychopharmacol.** 6: 347-352 (2003).
- 2) Robinson TE and Becker JB: Enduring changes in brain and behavior produced by chronic amphetamine administration: A review and evaluation of animal model of amphetamine psychosis. **Brain Res Rev.** 11: 157-198 (1986).
- 3) Daugé V and Léna I.: CCK in anxiety and cognitive processes. **Neurosci Biobehav Rev.** 22: 815-25, 1998.
- 4) Pettit HO and Mueller K.: Infusions of cholecystokinin octapeptide into the ventral tegmental area potentiate amphetamine conditioned place preferences. **Psychopharmacology (Berl).** 99: 423-6 (1989).
- 5) Xu XJ, Wiesenfeld-Hallin Z, Hughes J, Horwell DC, Hökfelt T.: CI-988, a selective antagonist of cholecystokininB receptors, prevents morphine tolerance in the rat. **Br J Pharmacol.** 105(3):591-6 (1992).
- 6) Ujike H, Sato M. Clinical features of sensitization to methamphetamine observed in patients with methamphetamine dependence and psychosis. **Ann N Y Acad Sci.** 1025:279-87 (2004).

F. 研究発表

論文発表

1. Lu L, Mamiya T, Lu P, Toriumi K, Mouri A, Hiramatsu M, Zou LB, Nabeshima T. Prenatal exposure to PCP produces behavioral deficits accompanied by the overexpression of GLAST in the prefrontal cortex of postpubertal mice. **Behav Brain Res.** 220(1):132-139 (2011).
2. Lu P, Mamiya T, Lu L, Mouri A, Ikejima T, Kim HC, Zou LB, Nabeshima T. Xanthoceraside attenuates amyloid β peptide₂₅₋₃₅-induced learning and memory impairments in mice. **Psychopharmacology (Berl).** 219(1):181-90 (2012).
3. Imai S, Mamiya T, Tsukada A, Sakai Y, Mouri A, Nabeshima T, Ebihara S. Ubiquitin-specific peptidase 46 (Usp46) regulates mouse immobile behavior in the tail suspension test through the GABAergic system. **PLoS One.** 7(6):e39084 (2012).
4. Espallergues J, Mamiya T, Vallée M, Koseki T, Nabeshima T, Temsamani J, Laruelle C, Maurice T. The antidepressant-like effects of the 3β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor trilostane in mice is related to changes in neuroactive steroid and monoamine levels. **Neuropharmacology.** 62(1):492-502 (2012).
5. 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(13):4562-80 (2012).
6. Toriumi K, Mouri A, Narusawa S, Aoyama Y, Ikawa N, Lu L, Nagai T, Mamiya T, Kim HC, Nabeshima T. Prenatal NMDA receptor antagonism impaired proliferation of neuronal progenitor, leading to fewer glutamatergic neurons in the prefrontal cortex. **Neuropsychopharmacology.** 37(6):1387-96 (2012).
 7. 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(10):1489-501 (2012).
 8. Mouri A, Koseki T, Narusawa S, Mamiya T, Kano S, Sawa A, Nabeshima T. Mouse strain differences in phencyclidine-induced behavioural changes. **Int J Neuropsychopharmacol.** 15(6):767-79 (2012).
 9. 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** (2013)
 10. Alkam T, Kim HC, 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. In press** (2013)
 1. 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）(H22.3.23.)
 2. 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）(H22.3.23.)
 3. 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）(H22.3.23.)
 4. Toshitaka Nabeshima, Takenao Koseki, Akihiro Mouri, Takayoshi Mamiya, Taku Nagai, Kazuya Toriumi, Y. Aoyama, Takuma Yamada, Sizuka Suzuki, Azusa Nakajima.: Exposure to enriched environments during adolescence prevents abnormal behaviors associated with histone deacetylation in phencyclidine-treated mice. 28th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology, Stockholm (Sweden) (H24.6.5.)
 5. 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）(H24.9.18.)
 6. 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エピキチン化を介したうつ様行動に関与する 第 35 回

学会発表

日本神経科学会年会（名古屋）(H24.9.18.)

7. 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 Neuroscience2012 New Orleans (USA) (H24.10.16)
8. 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：コレスチ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）(H24.10.25.)
9. 大橋玄季、間宮隆吉、鶴岡裕生、宮村美嵩、古関竹直、毛利彰宏、鍋島俊隆、平松正行：胎児期ストレスとコレスチンシステム 第 86 回日本薬理学会年会（福岡）(H25.3.21.)

G. 健康危険情報

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

発明の名称：「新規ステロイド誘導体及びその製造方法、並びにその新規ステロイド誘導体を含むする医薬」

出願番号：PCT/JP2010/052656

発明者：小鹿一、間宮隆吉、鍋島俊隆

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

覚せい剤精神病の分子遺伝学的機序

研究分担者：曾良一郎¹

研究協力者：森屋由紀¹，山崎圭太¹，小林秀昭¹，萩野洋子²，有銘預世布¹，十川千春³，北山滋雄³，糸川昌成⁴，岩田仲生⁶，稲田俊也⁶，山田光彦⁶，関根吉統⁶，内村直尚⁶，伊豫雅臣⁶，尾崎紀夫⁶，氏家寛⁶，花尻瑠理⁵，合田幸広⁵，池田和隆²，笠原好之¹

(¹東北大学大学院精神・神経生物学分野，²東京都医学総合研究所・依存性薬物プロジェクト，³岡山大学大学院歯科薬理学分野，⁴東京都医学総合研究所・統合失調症・うつ病プロジェクト，⁵国立医薬品食品衛生研究所生薬部，⁶Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA))

覚せい剤であるメタンフェタミン(METH)や 2007 年 2 月に本邦で麻薬指定されるに至った 2-Methylamino-1-(3,4-methylenedioxy-phenyl)propan-1-one (メチロン)、2012 年に麻薬指定されたメフェドロンは、依存の形成と毒性の発揮には、機序としてドーパミン神経系が重要な役割を果たす [1]とされているが、セロトニン神経伝達系の関与も示唆されている。本研究では METH、メチロン、メフェド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、受容体やに着目し、マウスモデルや培養細胞を使用しての検討から毒性や依存の作用機序について解析を進めた。同時にセロトニンの合成酵素である Tryptophan Hydroxylase 2 (TPH2) 遺伝子について、TPH2 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を行った。

1. メタンフェタミン (METH) 依存の発症メカニズム及びセロトニン神経伝達の機能解析

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 [2] が、セロトニン(5-HT)神経伝達の関与も示唆されている。特に、5-HT1B 受容体に注目し、中枢刺激薬であ

る METH で誘発される行動感作(逆耐性現象)形成の 5-HT1B 受容体の関与を検討したところ 5-HT1B 受容体ホモ欠損マウスでは METH(1mg/kg,i.p.)反復投与により移所運動量が野生型マウスに比べ促進していた。一方、5-HT1B 受容体ヘテロ欠損マウスでは野生型マウスに比べ移所運動量が少なく、行動感作の形成は確認できなかった (Fig.1)。

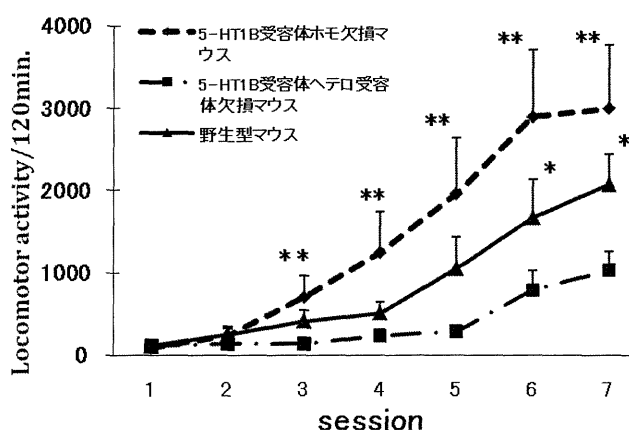


Fig.1: 5-HT1B 受容体欠損マウスにおける METH (1mg/kg,i.p.) 誘発性行動感作の形成

次に、METH 誘発性行動感作形成における 5-HT1B 受容体の役割を詳細に解明する目的で、METH 急性投与時の 5-HT1B 受容体欠損マウスにおける細胞外ドーパミン(DA)、セロトニン(5-HT) 量の変化を脳内微小透析法を用いて解析した。行動感作に関与すると考えられている背側線条体では 5-HT1B 受容体ヘテロ欠損マウスにおいて METH 1mg/kg, 3mg/kg 投与の両方で細胞外セロトニン量が高い傾向にあり、行動感作形成を抑制するよう機能している可能性が考えられた(Fig. 2b)。報酬効果に関与する側坐核では野生型マウスに比べ 5-HT1B 受容体欠損マウスのドーパミン基礎放出量は有意に高値を示した(Fig. 2a)。これらの結果から、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と細胞外 DA 量、5-HT 量のバランスが重要な役割を担

っていると考えられる。5-HT1B 受容体ホモ欠損マウスにおいて、他の遺伝子型に比べ有意に高い細胞外 DA 量を呈したのは、行動感作形成の促進に寄与している可能性がある。

5-HT1B 受容体ヘテロ欠損マウスは METH 1mg/kg, 3mg/kg 投与の両方で背側線条体での細胞外 5-HT 量が高い傾向にあり、行動感作形成を抑制しているよう機能している可能性がある。

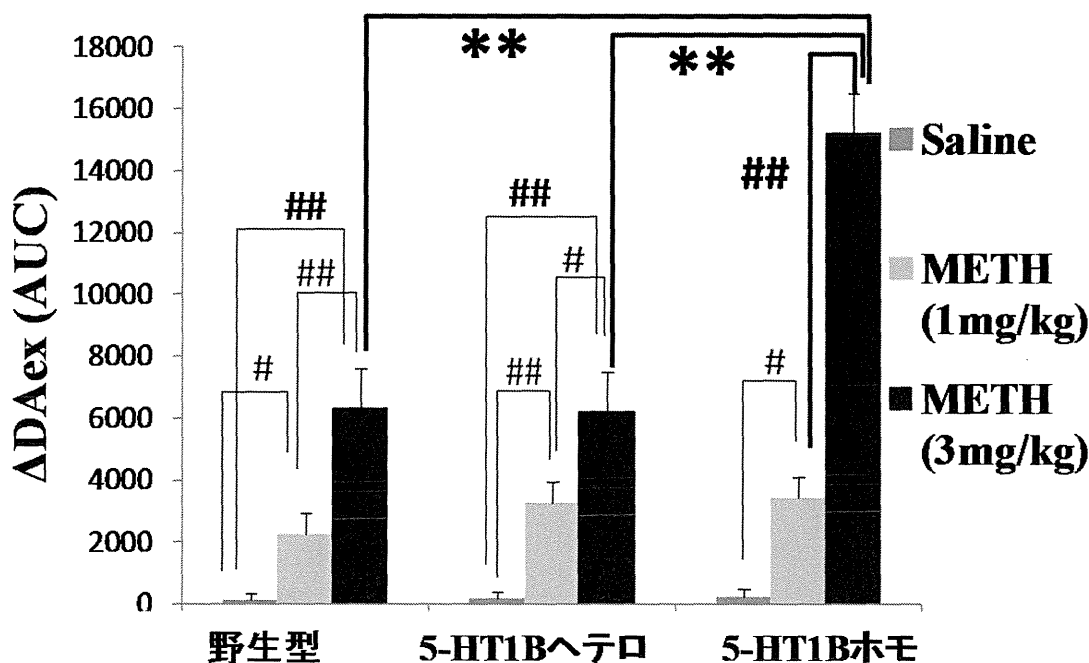


Fig. 2a: 背側線条体におけるメタンフェタミン(METH)急性投与時(1mg/kg, 3mg/kg)の細胞外ドーパミン量

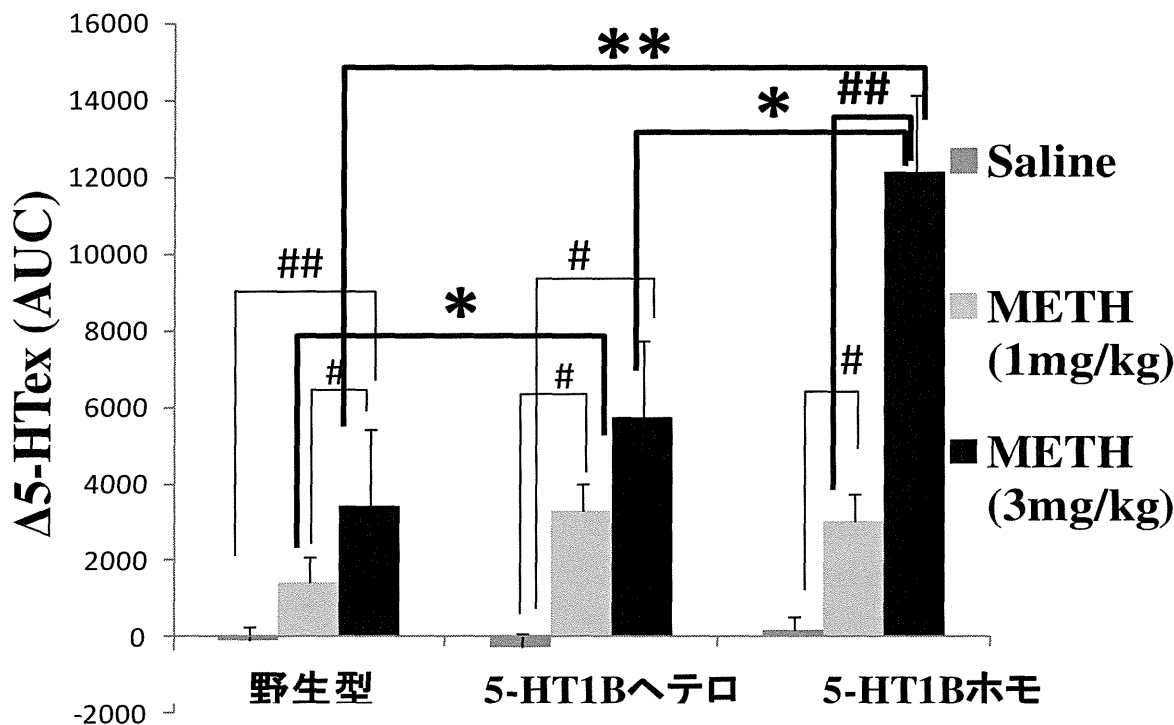


Fig. 2b:

背側線条体におけるメタンフェタミン(METH)急性投与時(1mg/kg,3mg/kg)の細胞外セロトニン量

2. モノアミントランスポーター輸送機能に及ぼすカチノン誘導体の効果

メフェドロン、メチロンなどのカチノン誘導体は国内外において乱用されている危険な薬物の一つである[3]。メフェドロン、メチロンなどのカチノン誘導体は中枢刺激剤であるメタンフェタミン、MDMAと類似の構造を有し、ここ数年、中枢刺激剤に代わる依存性薬物として蔓延してきている[4, 5]。メチロン、メフェドロンのモノアミン神経伝達への機序を解明するため、トランスポーターへの輸送能、体温や行動感作へ与える影響、およびドーパミン神経への毒性を検討した。

1). カチノン誘導体のモノアミン輸送機能障害の解析

モノアミントランスポーター発現 CHO 細胞における³Hドーパミン、³Hノルエピネフリン、³Hセロトニン輸送活性に対するカチノン誘導体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。対照として用いた GABA トランスポーター 1 (GAT-1)には抑制効果は見られなかった。メフェドロンは DAT に対して最も阻害能が強く、続いて NET, SERT の順であった。一方、メチロンは NET に対して最も阻害能が高く、続いて DAT, SERT の順であった。メチロンと 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[6]。

2). カチノン誘導体投与による体温の変化

2)-1. メチロンによる体温の変化

メチロン 60mg/kg 投与により DAT ホモ欠損マウスあるいは DAT ヘテロ欠損において野生型と同様に体温上昇が認められ、両者の体温上昇に有意な差がなかった(Fig. 3a)。

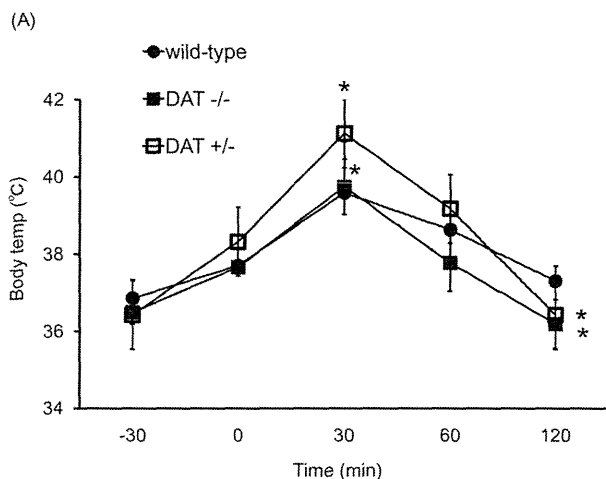


Fig. 3a: DAT-KO におけるメチロン投与による体温変化 * $p < 0.05$ 投与後 0 min に対して, $n=4-12$

また、SERT ホモ欠損マウスあるいはヘテロ欠損においてもメチロン 60mg/kg 投与 30分-60分まで野生型に比べて、有意な体温変化が見られなかった(Fig. 3b)。

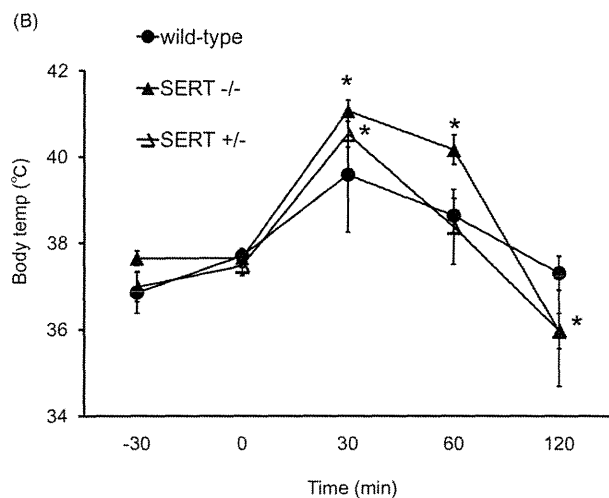


Fig. 3b: SERT-KO におけるメチロン投与による体温変化 $p < 0.05$ 投与後 0 min に対して, $n=4-12$

2)-2. メフェドロン単独投与時の体温変化

通常、メタンフェタミンなどの中枢刺激薬の投与では体温の上昇が認められる[7, 8]。しかし、野生型マウスに 10mg/kg のメフェドロンを腹腔内投与したところ、投与後 15 分までに有意な体温の低下が見られた。投与 45 分後には投与前と同じ程度に体温が回復した。SERT ホモ欠損マウスに対して 10mg/kg のメフェドロンを腹腔内投与したところ、野生型マウスの場合と同様に投与後 15 分までに有意な体温の低下が生じた。DAT ヘテロ欠損マウスでは体温の変化が、メフェドロン投与 15 分後において投与前に比較して有意な体温低下が見られた。しかし、野生型マウスと比べるとメフェドロン投与による体温低下は有意に抑えられており、SERT ホモ欠損マウスと比べても同様の結果が得られた。DAT ホモ欠損マウスは、メフェドロン投与による体温の低下が認められなかった。メフェドロン投与 15 分後においては野生型マウスと比べて有意に体温の低下が見られず、SERT ホモ欠損マウスと比較しても同様であった (Fig.4)。

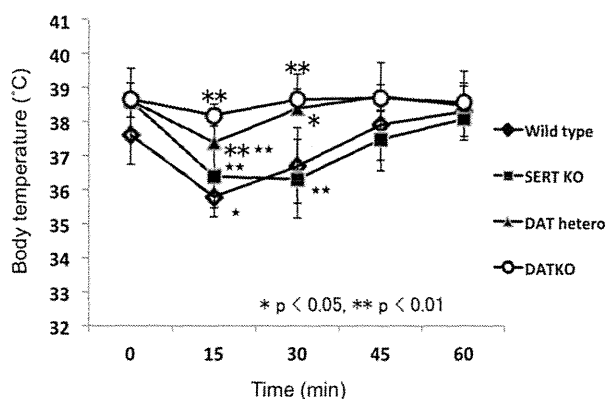


Fig.4: 野生型マウスおよび各遺伝子欠損マウス (SERTホモ欠損マウス、DATヘテロ欠損マウス、DATホモ欠損マウス) に対する 10 mg/kg メフェドロン投与時の体温の変化

2)-3. セロトニン 1A 受容体拮抗薬 WAY100635 前投与がメフェドロン投与による体温変化に与える影響

野生型マウスおよび SERT ホモ欠損マウスに対し、10 mg/kg メフェドロン投与前に 3 mg/kg のセロトニン 1A 受容体拮抗薬 WAY100635 を投与し、メフェドロン投与によって惹起される体温低下に対するセロトニン 1A 受容体の関与を検証したところ、3mg/kg のセロトニン 1A 受容体拮抗薬 WAY100635 前投与によって 10mg/kg メフェドロン投与による体温低下作用が、野生型マウス、SERT ホモ欠損マウスともにほぼ消失していた (Fig.5)。

3). メフェドロン投与による移所運動量の変化

野生型マウスにおいて、メフェドロン 3 mg/kg の初回投与後には、移所運動量の増加する傾向が見られた。しかし、メフェドロンの反復投与 3 回目以降には移所運動量の増加は認められず、行動感作の形成は認められなかった。7 回隔日投与の後に一週間休薬後のメフェドロン再投与では逆に耐性を形成した (Fig.6)

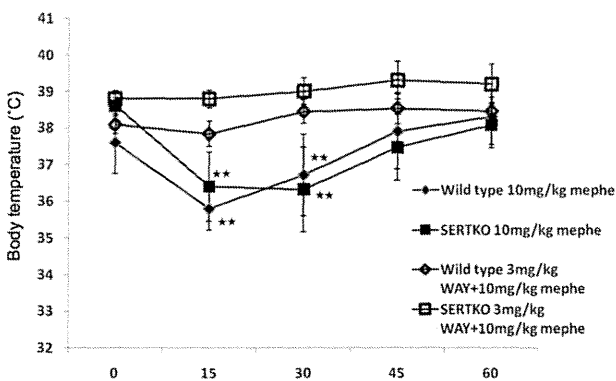


Fig.5: 野生型マウスおよび SERT ホモ欠損マウスにおける 3mg/kg WAY100635 前投与が 10mg/kg メフェドロンによる体温の低下効果に与える影響

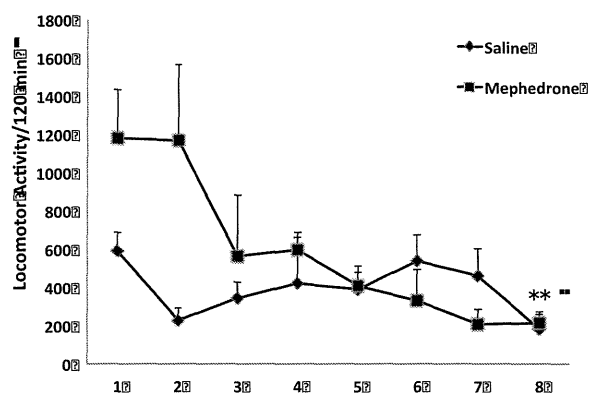


Fig.6: メフェドロン反復投与による野生型マウスの移所運動量変化

4). 細胞毒性の測定

SDIA 法を用いて、マウス ES 細胞からドーパミン神経細胞を分化させた [9]。この細胞に対し各薬剤濃度 (0, 3, 10, 30, 100 mM) のメフェドロンあるいは MDMA の処理を行い、細胞毒性を検討した。その結果、メフェドロンおよび MDMA の両薬剤において、濃度依存的にドーパミン神経細胞に対する毒性が増大することが示された。メフェドロン、MDMA とともに 3mM の処理ではほぼ影響が見られないが、10mM のメフェドロンあるいは MDMA により顆粒状となり形態的に異常を示すドーパミン神経細胞は 30mM 処理によってその傾向が顕著となった (Fig.7)。

3. TPH2 遺伝子多型解析

Tryptophan Hydroxylase 2 (TPH2) はセロトニン合成の律速酵素である。そこで TPH2 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。162 例の METH 依存・精神病患者と 243 例の健常人において TPH2 の遺伝子多型について解析したが、TPH2 の遺伝子多型と METH 依存・精神病患者とは有意な相関がみられなかった。これらの結果は、TPH2 の遺伝子多型はメタンフェタミン依存への脆弱性には関与していない可能性が示唆された [10]。

まとめ

既報により METH による依存の形成には 5-HT1B 受容体が重要な役割を果たすことが報告されているため、マイクロダイアリシス法を用いて 5-HT1B 受容体遺伝子欠損マウスの細胞外モノアミン量を検討した。行動感作形成が抑制される 5-HT1B ヘテロ欠損マウスでは野生型マウスに比べて相対的に線条体における細胞外 5-HT 量が多い傾向があり、行動感作形成が促進される 5-HT1B ホモ欠損マウスでは、ドーパミン、5-HT がともに高い傾向が見られた。この細胞外モノアミン量のバランスの変化は、行動感作の形成に関して重要な役割を果たしているものと示唆される。

近年乱用が問題視されているカチノン誘導体のうちメチロンとメフェドロンに着目し神経毒性の試験を進めた。神経毒性の指標の一つである体温は、メチロンはその投与によって野生型マウス、DAT 欠損マウスおよび SERT 欠損マウスにおいて、体温の上昇を引き起こした。メチロンに対しメフェドロンの投与では野生型マウスおよび SERT 欠損マウスでは体温の低下を引き起こした。しかし DAT 欠損マウスではメフェドロンの投与による体温低下が惹起されないため、メフェドロンによる体温低下は DAT が深く関わっていることが示唆された。また 5-HT 神経伝達のうち体温の低下に作用する 5-HT1A 受容体の拮抗薬を用いた検討から、野生型マウス、SERT 欠損マウスともにメフェドロンによる体温低下が抑制される結果が得られた。従ってメフェドロンによる体温低下は 5-HT1A 受容体を介するものであることが示唆されたが、ドーパミンを含めたモノアミン神経伝達がどのようにメフェドロン投与時の体温を制御しているかについては更に詳細な検討を要する。

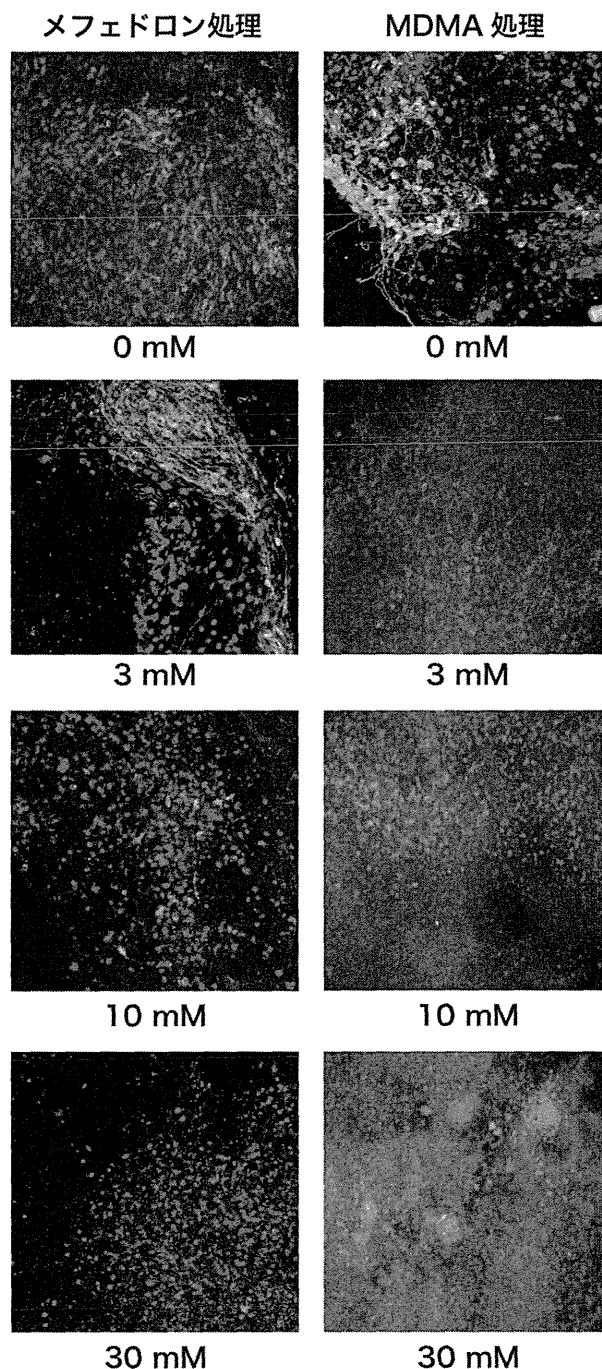


Fig.7: 各濃度のメフェドロン、MDMA 処理によるドーパミン神経への毒性

ドーパミン神経に対する細胞毒性を検討する目的で、マウス ES 細胞から分化させたドーパミン神経に対して種々の濃度のメフェドロンあるいは MDMA を添加し、神経細胞の観察を行った。メフェドロン、MDMA の処理によって同等のド

ーパミン神経に対する毒性を示した。これらの結果により体温の実験でも示唆されていたメフェドロンのドーパミン神経伝達への関与が示唆されたが、今後は定量的な解析方法の検討が必要と考えられる。

[参考文献]

- 1) Uhl, G. R., F. S. Hall, et al. Cocaine, reward, movement and monoamine transporters. *Mol Psychiatry* 7(1): 21-6.2002.
- 2) Fukushima, S., H. Shen, H. Hata, et al., Methamphetamine-induced locomotor activity and sensitization in dopamine transporter and vesicular monoamine transporter 2 double mutant mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 193(1): p. 55-62. 2007.
- 3) Schifano, F., A. Albanese, S. Fergus, et al., Mephedrone (4-methylmethcathinone; 'meow meow'): chemical, pharmacological and clinical issues. *Psychopharmacology (Berl)*, 214(3): p. 593-602. 2011.
- 4) Baumann, M. H., M. A. Ayestas, et al. The Designer Methcathinone Analogs, Mephedrone and Methylone, are Substrates for Monoamine Transporters in Brain Tissue. *Neuropsychopharmacology*.2011
- 5) Hadlock, G. C., K. M. Webb, et al. 4-Methylmethcathinone(mephedrone): neuropharmacological effects of a designer stimulant of abuse." *J Pharmacol Exp Ther* 339(2): 530-6.2011.
- 6) Sogawa, C., N. Sogawa, K. Ohyama, et al., Methylone and monoamine transporters: correlation with toxicity. *Curr Neuropharmacol*, 9(1): p. 58-62. 2011.
- 7) Albers, D.S. and P.K. Sonsalla, Methamphetamine-induced hyperthermia and dopaminergic neurotoxicity in mice: pharmacological profile of protective and nonprotective agents. *J Pharmacol Exp Ther*, 275(3): p. 1104-14. 1995.
- 8) Levi, M.S., B. Divine, J.P. Hanig, et al., A comparison of methylphenidate-, amphetamine-, and methamphetamine-induced hyperthermia and neurotoxicity in male Sprague-Dawley rats during the waking (lights off) cycle. *Neurotoxicol Teratol*, 34(2): p. 253-62. 2012.
- 9) Kawasaki, H., K. Mizuseki, S. Nishikawa, et al., Induction of midbrain dopaminergic neurons from ES cells by stromal cell-derived inducing activity. *Neuron*, 28(1): p. 31-40. 2000.
- 10) Kobayashi, H., H. Ujike, N. Iwata, et al., Association analysis of the tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphisms in patients with methamphetamine dependence/psychosis. *Curr Neuropharmacol*, 9(1): p. 176-82. 2011.

【研究業績】

(1) 論文発表

- 1) Frye CA, Sora I. Progesterone reduces hyperactivity of female and male dopamine transporter knockout mice. **Behav Brain Res.** 209(1):59-65 (2010)
- 2) Arai M, Yuzawa H, Nohara I, Ohnishi T, Obata N, Iwayama Y, Haga S, Toyota T, Ujike H, Arai M, Ichikawa T, Nishida A, Tanaka Y, Furukawa A, Aikawa Y, Kuroda O, Niizato K, Izawa R,

- Nakamura K, Mori N, Matsuzawa D, Hashimoto K, Iyo M, Sora I, Matsushita M, Okazaki Y, Yoshikawa T, Miyata T, Itokawa M. Enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. **Arch Gen Psychiatry.** 67(6):589-97 (2010)
- 3) Tsunoka T, Kishi T, Kitajima T, Okochi T, Okumura T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Naitoh H, Inada T, Ujike H, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N. Association analysis of GRM2 and HTR2A with methamphetamine-induced psychosis and schizophrenia in the Japanese population. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.** 34(4):639-44. (2010)
- 4) Kobayashi H, Ujike H, Iwata N, Inada T, Yamada M, Sekine Y, Uchimura N, Iyo M, Ozaki N, Itokawa M, Sora I. The adenosine A2A receptor is associated with methamphetamine dependence/psychosis in the Japanese population. **Behav Brain Funct.** 6 : 50(2010)
- 5) Kishi T, Fukuo Y, Okochi T, Kitajima T, Kawashima K, Naitoh H, Ujike H, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N. Serotonin 6 receptor gene is associated with methamphetamine-induced psychosis in a Japanese population. **Drug Alcohol Depend.** 113(1):1-7 (2011)
- 6) Kishi T, Kitajima T, Tsunoka T, Okumura T, Okochi T, Kawashima K, Inada T, Ujike H, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N. PROKR2 is associated with methamphetamine dependence in the Japanese population. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.** 34(6):1033-6(2010)
- 7) 曾良一郎. 薬物依存の脆弱性要因. 実験医学 28(5):38-42(2010)
- 8) 曾良一郎, 佐々木一益. 痛みがあると薬物依存になりにくいというのは本当か?. **Clinical Neuroscience 別冊** 28(5); 581(2010)
- 9) 曾良一郎, 内海修. シナプスの病態 薬物依存症. **Clinical Neuroscience** 28(8); 982-930 (2010)
- 10) 笠原好之, 有銘預世布, 福井麻美, 内海修, 曾良一郎. コカイン依存研究の動向. 薬物依存の臨床各論—最新動向—, 日本臨床 68(8); 1479-1485(2010)
- 11) Kobayashi H, Ujike H, Iwata N, Inada T, Yamada M, Sekine Y, Uchimura N, Iyo M, Ozaki N, Itokawa M, Sora I. Association analysis of the Adenosine A1 receptor gene polymorphisms in patients with methamphetamine dependence/psychosis. **Current Neuropharmacology** 9:137-142 (2011)
- 12) Kobayashi H, Ujike H, Iwata N, Inada T, Yamada M, Sekine Y, Uchimura N, Iyo M, Ozaki N, Itokawa M, Sora I. Association analysis of the Tryptophan Hydroxylase 2 gene polymorphisms in patients with methamphetamine dependence/psychosis. **Current Neuropharmacology** 9:176-182 (2011)
- 13) Kishi T, Fukuo Y, Okochi T, Kitajima T, Kawashima K, Naitoh H, Ujike H, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N. Serotonin 6 receptor gene is associated with methamphetamine-induced psychosis in a Japanese population. **Drug Alcohol Depend.** 113(1):1-7 (2011)
- 14) Yoshimura T, Usui H, Takahashi N, Yoshimi A, Saito S, Aleksic B, Ujike H, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N. Association analysis of the GDNF gene with methamphetamine use disorder in a Japanese

- population. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**. 35(5):1268-72(2011)
- 15) Yamamoto H, Takamatsu Y, Imai K, Kamegaya E, Hagino Y, Watanabe M, Yamamoto T, Sora I, Koga H, Ikeda K. Mop reduction during long-term methamphetamine withdrawal was restored by chronic post-treatment with fluoxetine. **Current Neuropharmacology** 9:73-78 (2011)
- 16) Hagino Y, Takamatsu Y, Yamamoto H, Iwamura T, Murphy DL, Uhl GR, Sora I, Ikeda K. Effect of MDMA on extracellular dopamine and serotonin levels in mice lacking dopamine and/or serotonin transporters. **Current Neuropharmacology** 9:91-95 (2011)
- 17) Komatsu H, Ohara A, Sasaki K, Abe H, Hattori H, Hall FS, Uhl GR, Sora I. Decreased response to social defeat stress in μ -opioid-receptor knockout mice. **Pharmacology Biochemistry & Behavior** 99 : 676-682 (2011)
- 18) Sogawa C, Sogawa N, Ohyama K, Kikura-Hanajiri R, Goda Y, Sora I, Kitayama S. Methylone and monoamine transporters: correlation with toxicity. **Current Neuropharmacology** 9: 58-62 (2011)
- 19) Okahisa Y, Kodama M, Takaki M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H. Association between the Regulator of G-protein Signaling 9 Gene and Patients with Methamphetamine Use Disorder and Schizophrenia. **Curr Neuropharmacol** 9(1):190-194 (2011)
- 20) Okahisa Y, Kodama M, Takaki M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H. Association Study of Two Cannabinoid Receptor Genes, CNR1 and CNR2, with Methamphetamine Dependence. **Curr Neuropharmacol** 9(1):183-189 (2011)
- 21) Yokobayashi E, Ujike H, Kotaka T, Okahisa Y, Takaki M, Kodama M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S. Association study of serine racemase gene with methamphetamine psychosis. **Curr Neuropharmacol** 9(1):169-175 (2011)
- 22) Ujike H, Kishimoto M, Okahisa Y, Kodama M, Takaki M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N. Association Between 5HT1b Receptor Gene and Methamphetamine Dependence. **Curr Neuropharmacol** 9(1):163-168 (2011)
- 23) Tsunoka T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Inada T, Ujike H, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N. No Association Between GRM3 and Japanese Methamphetamine-Induced Psychosis. **Curr Neuropharmacol** 9(1):160-162 (2011)
- 24) Okumura T, Okochi T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Kinoshita Y, Kawashima K, Tsunoka T, Fukuo Y, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H, Iwata N. Genetic Association Analysis of NOS1 and Methamphetamine-Induced Psychosis Among Japanese. **Curr Neuropharmacol** 9(1):155-159 (2011)
- 25) Okochi T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Kinoshita Y, Kawashima K, Okumura T, Tsunoka T, Fukuo Y, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H, Iwata N. Genetic Association Analysis of NOS3 and Methamphetamine-Induced Psychosis Among Japanese. **Curr Neuropharmacol** 9(1):151-154 (2011)
- 26) Kishi T, Kitajima T, Tsunoka T, Okumura T,

- Kawashima K, Okochi T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ujike H, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N. Lack of association between prokineticin 2 gene and Japanese methamphetamine dependence. **Curr Neuropharmacol** 9(1):133-136 (2011)
- 27) Kishi T, Kitajima T, Kawashima K, Okochi T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ujike H, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N. Association Analysis of Nuclear Receptor Rev-erb Alpha Gene (NR1D1) and Japanese Methamphetamine Dependence. **Curr Neuropharmacol** 9(1):129-132 (2011)
- 28) Kishi T, Fukuo Y, Okochi T, Kitajima T, Ujike H, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Correll CU, Iwata N. No significant association between SIRT1 gene and methamphetamine-induced psychosis in the Japanese population. **Hum Psychopharmacol** 2011 26(7):445-450 (2011)
- 29) 曾良一郎, 氏家寛. 物質依存の神経化学. 脳とこころのプライマリケア第8巻 依存(福居顯二編集): 50-59, シナジー, 東京(2011)
- 30) 曾良一郎. LSD-25. 現代精神医学事典(加藤敏, 神庭重信, 中谷陽二, 武田雅俊, 鹿島晴雄, 狩野力八郎, 市川宏伸編): 116, 弘文堂, 東京 (2011)
- 31) 曾良一郎. 逆耐性現象. 現代精神医学事典(加藤敏, 神庭重信, 中谷陽二, 武田雅俊, 鹿島晴雄, 狩野力八郎, 市川宏伸編): 215, 弘文堂, 東京 (2011)
- 32) Arime Y, Kasahara Y, Hall FS, Uhl GR, Sora I. Cortico-subcortical neuromodulation involved in the amelioration of prepulse inhibition deficits in dopamine transporter knockout mice. **Neuropsychopharmacology** 37(11): 2522-2530 (2012)
- 33) Uchiumi O, Kasahara Y, Fukui A, Hall FS, Uhl GR, Sora I. Serotonergic involvement in the amelioration of behavioral abnormalities in dopamine transporter knockout mice by nicotine. **Neuropharmacology** 64(1): 348-356 (2013)
- 34) Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, Hasegawa J, Aoki Y, Nishi A, Saita N, Koukita Y, Nagashima M, Katoh R, Satoh Y, Tagami M, Higuchi S, Ujike H, Ozaki N, Inada T, Iwata N, Sora I, Iyo M, Kondo N, Won M, Naruse N, Uehara K, Itokawa M, Koga M, Arinami T, Kaneko Y, Hayashida M, Ikeda K. Genome-wide association study identifies a potent locus associated with human opioid sensitivity, **Molecular Psychiatry** *in press*
- 35) Yamashita M, Sakakibara Y, Hall FS, Numachi Y, Yoshida, S, Kobayashi H, Uchiumi O, Uhl GR, Kasahara Y, Sora I. Impaired Cliff Avoidance Reaction in Dopamine Transporter Knockout Mice, **Psychopharmacology** *in press*
- 36) Ohara A, Kasahara Y, Yamamoto H, Hata H, Kobayashi H, Numachi Y, Miyoshi I, Hall FS, Uhl GR, Ikeda K, Sora I. Exclusive expression of VMAT2 in noradrenergic neurons increases viability of homozygous VMAT2 knockout mice. **Biochemical and Biophysical Research Communications** *in press*
- (2) 学会発表
1. (国際学会での発表)
- 1) Igari M, Shen H, Hagino Y, Lesch K, Murphy D, Hall S, Uhl GR, Ikeda K, Yaegashi N, Sora I. Role of Serotonin 1B Receptor in Serotonergic Prevention From Methamphetamine-Induced Behavioural Sensitisation In Serotonin Transporter Knockout Mice. 7th Fens Forum European neuroscience. Amsterdam the Netherlands. [2010/7/3-7]

- 2) Igari M, Shen H, Hagino Y, Lesch K, Murphy D, Hall S, Uhl GR, Ikeda K, Yaegashi N, Sora I. Role of Serotonin 1B Receptor in Serotonergic Prevention From Methamphetamine-Induced Behavioural Sensitisation In Serotonin Transporter Knockout Mice. Serotonin Club 2010 Conference. Montreal Canada [2010/7/9-11]
 - 3) Yamamoto H, Kamegaya E, Sawada W, Yamamoto T, Han W, Sora I, Yanagawa Y, Ikeda K. The dopaminergic modulation of mu-opioid receptor in the primary cultured brain stem cells. Neuroscience 2010 40th Annual Meeting. San Diego, USA [2010/11/16]
 - 4) Sora I. Molecular neuropsychopharmacology of psychostimulants. Session D Molecular basis of abuse and negative emotion. 32nd Naito Conference Biological basis of mental functions and disorders [2011/10/18-21]
 - 5) Sasaki K, Shimada M, Kasahara Y, Ide S, Komatsu H, Hall FS, Uhl GR, Nagase H, Sora I. Modulation of behavioral responses to stress by opioid receptor systems. International Narcotics Research Conference. Hollywood, Florida [2011/6/21-25]
 - 6) Shimada M, Kasahara Y, Sasaki K, Ide S, Komatsu H, Ikeda K, Hall FS, Uhl GR, Nagase H, Sora I. Additive suppressive effects of δ -opioid agonist KNT-127 pretreatment and μ -opioid receptor deletion on responses to forced swim stress. 2nd Congress of AsCNP, Korea [2011/9/23-24]
 - 7) Moriya Y, Kasahara Y, Hagino Y, Ishihara K, Hall FS, Hen R, Ikeda K, Uhl GR, Sora I. Methamphetamine-induced behavioral sensitization in 5-HT1B-KO mice. Neuroscience 2011 40th Annual Meeting. Washington DC, USA [2011/11/15]
 - 8) Kubo Y, Kasahara Y, Arime Y, Hall FS, Ikeda K, Uhl GR, Sora I. Age dependent drug responses in DAT KO mice as an animal model of ADHD. Neuroscience 2011 40th Annual Meeting. Washington DC, USA [2011/11/16]
 - 9) Fukui A, Kasahara Y, Arime Y, Hall FS, Uhl GR, Sora I. Synapse densities in prefrontal cortex are reduced in dopamine transporter knockout mice. Neuroscience 2011 40th Annual Meeting. Washington DC, USA [2011/11/15]
 - 10) Uchiumi O, Kasahara Y, Fukui A, Hall FS, Uhl GR, Sora I. Serotonergic involvement in the amelioration of behavioral abnormalities in dopamine transporter knockout mice by nicotine treatment. Neuroscience 2011 41th Annual Meeting. Washington DC, USA [2011/11/15]
 - 11) Sora I. Transgenic animal model for psychosis: Its implication in translational research. German-Japanese HeKKSAGO Universities Consortium (VII-c) Enhancing the Japanese-German Neuroscience Research Network Focusing on Psychosis. 2nd Japanese-German Presidents' Conference, Kyoto, [2012/3/29-30]
 - 12) Sora I. Genetic vulnerability of methamphetamine addiction. Symposium: Genetics of addiction - Asia-Pacific perspective. The 16th International Society for Biomedical Research on Alcoholism (ISBRA) World Congress, Sapporo [2012/9/10-12]
2. (国内学会での発表)
- 13) 笠原好之, 有銘預世布, 久保有美子, 福井麻美, 曾良一郎. ドーパミン神経伝達過剰マウスモデルにおける神経発達. 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]
- 14) 曾良一郎. 覚せい剤依存症の生物学的メカニズム. 3 学会合同シンポジウム 5 : 依存と離脱のメカニズム. 平成 22 年度アルコール・薬物関連学会合同学術総会, 小倉[2010/10/8]
- 15) 曾良一郎. 特別講演: モノアミン神経伝達と高次神経機能. 第 3 回東北ニューロモデュレーション研究会学術講演会, 仙台[2010/10/22]
- 16) 山本秀子, 亀ヶ谷悦子, 澤田和可子, 山本敏文, 韓文華, 曾良一郎, 柳川右千夫, 池田和隆. メタンフェタミン処理による初代培養脳幹由来神経細胞の μ -オピオイド受容体の発現低下. 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[2010/9/15-17]
- 17) 高松幸雄, 佐藤敦志, 曾良一郎, 池田和隆. 幼若期 DAT 遺伝子欠損マウスの多動とメチルフェニデートによる多動亢進. 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[2010/9/15-17]
- 18) 曾良一郎, 池田和隆. 脳内報酬系の異常とその制御. シンポジウム: 個性の生涯発達を支える「能動知」の探求. Neuroscience 2011 こころの脳科学 第 34 回日本神経科学大会, 横浜 [2011/9/14-17]
- 19) 水木寛, 氏家寛, 岡久祐子, 高木学, 児玉匡史, 元武俊, 近藤直樹, 成瀬暢也, 曾良一郎, 岩田仲生, 伊豫雅臣, 尾崎紀夫, 内富庸介. NMDA 受容体遺伝子サブユニット GRIN2B 遺伝子 (GRIN2B) 多型と覚せい剤依存症の関連研究. 第 33 回日本生物学的精神医学会, 東京 [2011/5/21-22]
- 20) 笠原好之, 有銘預世布, 久保有美子, 内海修, 福井麻美, 森屋由紀, 曾良一郎. 神経精神疾患動物モデルとしてのモノアミントランスポーター欠損マウス. 第 6 回トランスポーター研究会, 仙台[2011/6/11-12]
- 21) 森屋由紀, 石原佳奈, 笠原好之, 曾良一郎. 5-HT1B 受容体 KO マウスにおける METH 誘発性行動感作. Neuroscience 2011 こころの脳科学 第 34 回日本神経科学大会, 横浜 [2011/9/14-17]
- 22) 曾良一郎, 氏家寛, 岩田仲生, 稲田俊也, 山田光彦, 関根吉統, 内村直尚, 伊豫雅臣, 尾崎紀夫, 小林秀昭. Tryptophan Hydroxylase 2 遺伝子多型とメタンフェタミン依存・精神病との相関. 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 [2011/10/13-15]
- 23) 臼井比奈子, 吉村智子, 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. 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[2011/10/13-15]
- 24) 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[2011/10/13-15]
- 25) 森屋由紀, 笠原好之, 萩野洋子, 有銘預世布, 池田和隆, 曾良一郎. 5-HT1B 受容体 KO マウスにおけるメタンフェタミン誘発性行動感作. 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 [2011/10/27-29]
- 26) 福井麻美, 笠原好之, 有銘預世布, 曾良一郎. ドーパミントランスポーター (DAT) 欠損マウス前頭前野皮質における神経発達不全. 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 [2011/10/27-29]

- 27) 曾良一郎. 精神疾患の動物モデル シンポジウム：動物実験研究の意義と将来 -基礎から応用、隣接領域まで-. 日本心理学会第 76 回大会, 東京[2012/9/11]
- 28) 曾良一郎. 薬物依存の薬理遺伝学. シンポジウム 6：薬物依存に関与するタンパク性分子の発現と機能. 第 22 回日本臨床精神神経薬理学会・第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会, 宇都宮 [2012/10/18-20]
- 29) 曾良一郎. 中枢刺激薬作用機序から知る AD/HD の病態メカニズム. シンポジウム 9：依存性薬物作用機序から知る精神神経疾患の病態メカニズム. 第 22 回日本臨床精神神経薬理学会・第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会, 宇都宮 [2012/10/18-20]

(3) 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

3. その他

なし