

平成22年5月28日現在

研究種目：若手研究（B）  
研究期間：2008～2009  
課題番号：20790062  
研究課題名（和文） 脳切片培養系を用いた依存性薬物誘発精神障害の分子-神経機構の解明  
研究課題名（英文） Study for molecular and neural mechanisms underlying abused drug-induced neuropsychosis using organotypic slice cultures

研究代表者  
中川 貴之（NAKAGAWA TAKAYUKI）  
京都大学・薬学研究科・准教授  
研究者番号：30303845

研究成果の概要（和文）：依存性薬物による精神障害に重要なドパミン神経を、ラットの脳切片を培養することで再現し、覚醒剤、コカイン、モルヒネなど異なるタイプの依存性薬物の反復処置によって、共通してドパミン神経の活動が異常に高まることを明らかにした。また、違法ドラッグ MDMA の主な作用点であるセロトニン神経を、同じく脳切片を用いて再現し、MDMA を長期間処置しておく、急性処置時とは異なるメカニズムでセロトニンの遊離が顕著に高まることを発見し、そのメカニズムを明らかにした。

研究成果の概要（英文）： We found that repeated exposure to various types of abused drugs, such as methamphetamine, cocaine and morphine, commonly induced the augmentation of dopamine release (dopaminergic sensitization) in the rat mesocorticolimbic dopaminergic slice co-cultures. Furthermore, in rat raphe serotonergic slice culture, sustained exposure to MDMA induced marked augmentation of exocytotic serotonin release, which is different from acute MDMA-evoked serotonin efflux.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・生物系薬学

キーワード：薬理学、精神疾患、メタンフェタミン、MDMA、依存性薬物、脳切片培養系、中脳皮質辺縁ドパミン神経、縫線核セロトニン神経

## 1. 研究開始当初の背景

覚醒剤（アンフェタミン類）、コカインなどの精神刺激薬、モルヒネ、ヘロインなどの麻薬性鎮痛薬、また最近ではMDMAなどのいわゆる“違法ドラッグ”といった規制薬物は、いずれも精神依存性を有し、精神障害を誘発する可能性があることから、それらに対する取り締まりが年々強化されているにもかかわらず、乱用者の低年齢化、入手経路の多様化など、依然として深刻な社会問題となっており、社会的関心も非常に高い。これらの依存性薬物はその反復摂取により、より強く薬物に対し反応を示す逆耐性（感作）と呼ばれる状態に導かれ、退薬後も再摂取やストレスなどの刺激により容易に再燃するといった特徴を有していることから、根本的な治療が望まれている。依存性薬物による精神障害のメカニズムについて、中脳腹側被蓋野（VTA）から側坐核（NAc）あるいは内側前頭前皮質（mPFC）へ投射する中脳皮質辺縁ドパミン神経の過剰促進（ドパミン神経感作）が注目され、現在も盛んに研究が進められているが、mPFCからNAcやVTAへ投射するグルタミン酸神経の変調、それに続く中脳皮質辺縁ドパミン神経の調節異常がその引き金となっていることも示唆されている。また最近では、縫線核を起始核とするセロトニン神経も、中脳皮質辺縁ドパミン-グルタミン酸神経系と密に相互作用し、依存性薬物誘発精神障害に寄与することが報告されつつあり、依存性薬物慢性処置によって生じる上述の神経系の可塑的变化を包括的に理解する必要が生じてきた。依存性薬物誘発精神障害のメカニズムをより詳細に解明するためには、従来の *in vivo* 研究のみでは限界があり、*in vitro* での研究も同時に必要であると考えられるが、薬物依存は複雑な神経ネットワークの可塑的变化（異常）がその基盤となっているため、従来から用いられてきた分散培養神経細胞では単一細胞レベルでの解析に限定され、また、急性脳切片では、本来の神経回路網が切断されている上、長時間の記録は不可能であり、いずれも薬物依存を的確に反映しているとは言い難い。

## 2. 研究の目的

本研究では、これまで *in vivo* においてしか評価することができなかった依存性薬物誘発精神障害という現象を、ドパミン神経-グルタミン酸神経ネットワークを再構築させた VTA/NAc/mPFC 中脳皮質辺縁脳切片共培養系および縫線核セロトニン神経含有中脳切片培養系を用いて *in vitro* で再現し、その評価系を確立するとともに、そのメカニズムを分子レベル、さらに神経ネットワークレ

ベルで解明することを目的とし、依存性薬物誘発精神障害に寄与する神経ネットワークの可塑的变化を、様々な角度から *in vitro* で包括的に解明することを目的とする。

## 3. 研究の方法

### （1）中脳皮質辺縁脳切片共培養系および縫線核含有中脳切片培養系の作製

生後 2-3 日齢の Sprague-Dawley 系あるいは Wistar 系ラットを氷冷下で断頭後、脳を摘出した。骨膜を除去してから氷冷ハンクス平衡塩中で冷却後、slice chopper を用いて 350  $\mu$ m 厚で必要な部位を切断し、氷冷した培地中で切片を分離した。中脳皮質辺縁脳切片共培養系を作製する場合は図 1 のように、VTA を含む中脳切片、NAc を含む切片、mPFC を含む切片を作製し、それら 3 枚の切片を互いに近傍に並べて、縫線核含有中脳切片培養系を作製する場合は縫線核を含むレベル（図 2）で中脳切片を単体で、ポアサイズ 0.4  $\mu$ m の多孔質膜上（Millicell-CM, Millipore Corporation）に置いた。37°C、5% CO<sub>2</sub> / 95% O<sub>2</sub> 環境下、気液界面で培養を行った。培養液は、切片作成の翌日およびそれ以後は 2 日毎に新鮮な 25% ウマ血清含有 MEM に変更した。

### （2）遊離セロトニンおよびドパミン量の測定

培養切片を培地より Krebs-Ringer Henseleit (KRH) buffer へ移し、15 分間のインキュベーション後、薬物を溶解した KRH buffer にさらに移動した。30 分間インキュベートした後、KRH buffer を回収し、セロトニンおよびドパミン含有量を、高速液体クロマトグラフィーにより測定した。

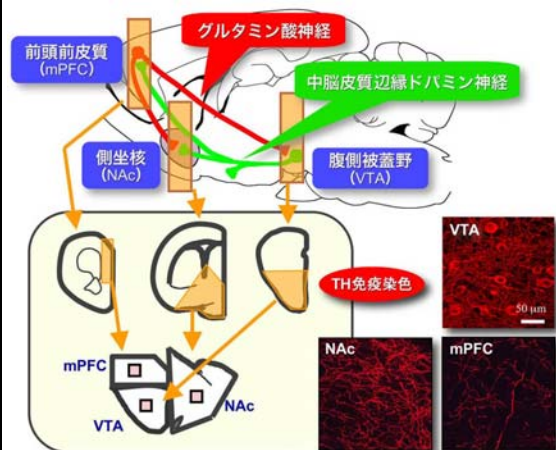


図 1 中脳皮質辺縁脳切片共培養系の作製

VTA、NAc および mPFC をそれぞれ含む 3 枚の脳切片を隣接させて共培養し、ドパミン神経-グルタミン酸神経ネットワークを再構築させた。TH 陽性の中脳皮質辺縁ドパミン神経が切片間の境界線を越え、それぞれの部位へ投射している様子が分かる。

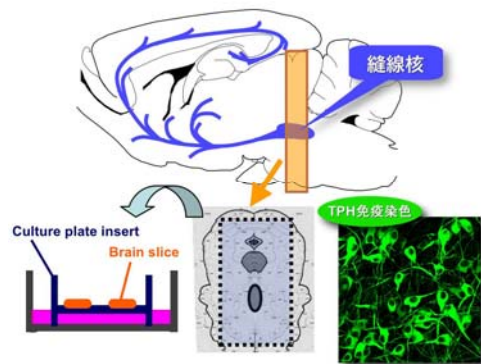


図2 縫線核セロトニン神経含有中脳切片培養系の作製 TPH 陽性の縫線核セロトニン神経が多数存在している。

### (3) 免疫組織化学

培養切片を4% paraformaldehyde 中で4°C、2時間固定した後、免疫染色を行うことにより切片中の神経細胞を確認した。一次抗体としては Sheep anti-Tryptophan Hydroxylase (TPH) 抗体、あるいは Rabbit anti-Tyrosine Hydroxylase (TH) 抗体 (いずれも Chemicon Int.) を用い、それぞれ適切な2次抗体を用いることにより、蛍光あるいはDAB発色により可視化した。

## 4. 研究成果

(1) VTA/NAc/mPFC 中脳皮質辺縁脳切片共培養系を用いた検討

### 【結果】

まず、作成した中脳皮質辺縁脳切片共培養系において、ドパミンの合成酵素である TH に対する免疫染色を行ったところ、中脳切片の VTA および黒質周辺に多数の TH 陽性の細胞体が観察され、またその軸索が NAc および mPFC に対して投射していることが確認できた。このことから、本共培養系において、中脳皮質辺縁ドパミン神経系を *in vitro* において再構築することができたと考えられる。

この脳切片共培養系に対して、各濃度のメタンフェタミン (METH: 1-1000  $\mu\text{M}$ ) を48時間処置したところ、全ての領域において10  $\mu\text{M}$  の濃度で細胞に対する毒性が生じ始め、100 および 1000  $\mu\text{M}$  において顕著な毒性が認められた。各濃度の METH (1-1000  $\mu\text{M}$ ) を30分間処置したところ、細胞外へのドパミン遊離量は濃度依存的に増加した。このことから、今回作製した脳切片共培養系が METH によるドパミン遊離機能を正常に有していることが示された。

次に、比較的細胞毒性の影響が少ない10  $\mu\text{M}$  の METH を毎日30分間6日間繰り返して処置したところ、METH によるドパミン遊離量が次第に増加し、7日目に METH 反復処置群および PBS 反復処置群両者に対して

10  $\mu\text{M}$  METH をチャレンジしたところ、PBS 反復処置群に比べて METH 反復処置群では METH によるドパミン遊離作用が有意に増強された。この結果は、薬物依存時に見られる中脳皮質辺縁ドパミン神経の過剰促進、すなわちドパミン神経感作を *in vitro* で再現できたものであり、ドパミン遊離増強を指標にした *in vitro* 薬物依存モデルの構築に初めて成功したものと考えられる。

さらに、METH の他、他のタイプの依存性薬物であるコカイン (1-1000  $\mu\text{M}$ )、モルヒネ (10-1000  $\mu\text{M}$ ) の毎日30分間6日間の反復処置によっても、同様にドパミン遊離の増強現象が惹起され、本現象が多くの依存性薬物に共通する現象であることを明らかにした。また、METH 反復処置によるドパミン神経感作の形成が、NMDA 受容体拮抗薬 MK-801 や、ドパミン D<sub>1</sub> 受容体拮抗薬 SCH23390 (5  $\mu\text{M}$ ) あるいはドパミン D<sub>2</sub> 受容体拮抗薬の同時処置によって抑制され、これまでの行動実験等によって明らかにされてきたメカニズムと共通の性質を有していることを明らかにした。

一方、mPFC を含まない2枚の供培養切片に対して同様の反復処置を行ったところ、METH によるドパミン遊離増強現象は観察されなかった。METH 依存形成には、mPFC から NAc および VTA へ投射するグルタミン酸神経が寄与していることが報告されているが、本研究結果は、ドパミン神経感作に mPFC の存在が必須であることを直接示したものであると考えられる。

次に、各濃度の METH を48時間処置し、アストロサイトのマーカーである GFAP に対する抗体を用いて免疫染色したところ、NAc および mPFC においてアストロサイトの活性化を示す形態変化が観察され、また NAc における GLT-1 の発現量の有意な減少が認められた。本研究結果とこれまで当研究室で得られた結果とを併せて考えると、この GLT-1 発現量減少によるグルタミン酸取り込み能の低下により、グルタミン酸神経系活動の亢進が生じ、ドパミン神経感作の基盤となる神経可塑的变化を助長している可能性が考えられる。

### (2) 縫線核中脳切片培養系を用いた検討

まず、作成した縫線核含有中脳冠状切片培養系に対して、セロトニン合成酵素 TPH に対する免疫染色を施したところ、縫線核周辺に TPH 陽性の細胞体およびその軸索が多数確認された。また、セロトニン神経毒 5,7-dihydroxytryptamine および選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) citalopram を用いた検討および [<sup>3</sup>H]citalopram を用いた結合実験から、本切片には機能的な SERT を発現するセロトニン神経が存在している

ことを確認した。本培養系は *in vitro* において MDMA のセロトニン神経に対する影響を検討する上で有用なモデルになると考えられる。

本切片に対して各濃度の MDMA (1-1000 [M]) を 30 分間処置したところ、上清中へのセロトニン遊離が濃度依存的に認められた。次に 300 [M] の MDMA を 4 日間処置したところ処置開始前と比較して 2 日目、4 日目には MDMA のセロトニン遊離作用が有意に増加した。さらに、4 日間の MDMA 処置後、24 時間薬物がない状態で培養し、5 日目に 10 [M] MDMA をチャレンジしたところ、PBS 持続的処置群と比べて MDMA 持続的処置群では MDMA によるセロトニン遊離作用が有意に増強された。この MDMA (10-1000 [M]) 持続的処置によるセロトニン遊離増強現象は濃度依存的であった。これらの結果は、MDMA 持続的処置によりセロトニン神経の機能亢進、すなわちセロトニン神経感作が引き起こされることを *in vitro* において初めて示したものである。

一方、各濃度の MDMA (1-1000 [M]) を 2 日間処置したが、切片中のセロトニン組織含有量および [<sup>3</sup>H]citalopram 結合量にほとんど変化は認められず、また MDMA (300 [M]) を 4 日間処置した切片において、TPH 陽性細胞の形態、TPH 発現量およびリン酸化 TPH 量に変化は認められなかった。これらの結果から、本実験系においては、MDMA はセロトニン神経毒性をほとんど引き起こさないと考えられる。

次に、MDMA の主たる作用点である SERT の機能変化について評価するため、MDMA 慢性処置および断薬を施した培養切片からシナプトソームを調製し、[<sup>3</sup>H] セロトニン取り込みおよび MDMA による [<sup>3</sup>H]セロトニン遊離について検討を行ったが、MDMA 慢性処置は、そのいずれに対しても有意な影響を与えなかった。増加したセロトニン遊離の経路として SERT を介した逆輸送および開口放出の寄与についてそれぞれ検討するため、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) である citalopram (1 [M]) および電位依存性ナトリウムチャンネル阻害薬である tetrodotoxin (TTX, 1 [M]) を MDMA challenge 時に共処置した。MDMA 慢性処置を行わなかった場合のセロトニン遊離は citalopram の共処置により抑制された一方で、MDMA 慢性処置を行った場合のセロトニン遊離は citalopram の共処置では抑制されず、TTX の共処置で抑制された。また同様に、P/Q 型 Ca<sup>2+</sup>チャンネル阻害薬 ω-agatoxin IVA (1 [M]) の共処置によっても、MDMA 慢性処置後の増加し

たセロトニン遊離は有意に抑制された。これらの結果から、MDMA 長期処置によるセロトニン遊離増強現象は、MDMA の一次作用点である SERT を介した 5-HT 逆輸送の増加によるものではなく、セロトニン神経活動に伴う Ca<sup>2+</sup>依存性の開口放出によって遊離されるセロトニン量が増加したものであることが示唆された。

次に、グルタミン酸受容体の寄与を検討するため、AMPA/kainate 型グルタミン酸受容体阻害薬である NBQX (30 [M]) あるいは AMPA 型受容体選択的阻害薬 GYKI52466 (30 [M]) を MDMA challenge 時に共処置したところ、増加した 5-HT 遊離が有意に抑制されたが、kainate 型受容体選択的阻害薬 NS102 (10 [M]) では変化は見られなかった。AMPA 型グルタミン酸受容体は活性化後、急激に脱感作することが知られている。そこで、AMPA 型グルタミン酸受容体の脱感作阻害薬である cyclothiazide (30 [M]) を、MDMA 慢性処置を施さなかった切片に対して MDMA challenge 時に共処置したところ、MDMA 慢性処置を行った切片とほぼ同程度の 5-HT 遊離が見られた。縫線核セロトニン神経は、AMPA 型グルタミン酸受容体を介したグルタミン酸神経支配を受けていることが知られており、本研究結果から、この開口放出による 5-HT 遊離の増加は、AMPA 型グルタミン酸受容体の活性化により引き起こされていることが示唆された。さらに、AMPA 型グルタミン酸受容体の脱感作阻害薬である cyclothiazide により、MDMA 慢性処置時と同様の 5-HT 遊離量上昇が引き起こされたことから、正常時には AMPA 型グルタミン酸受容体は急激に脱感作されるが、MDMA 慢性処置によりこの脱感作が抑制され、セロトニン神経活動が高まった結果、5-HT 遊離が増強されたのではないかと考えられる (図 3)。

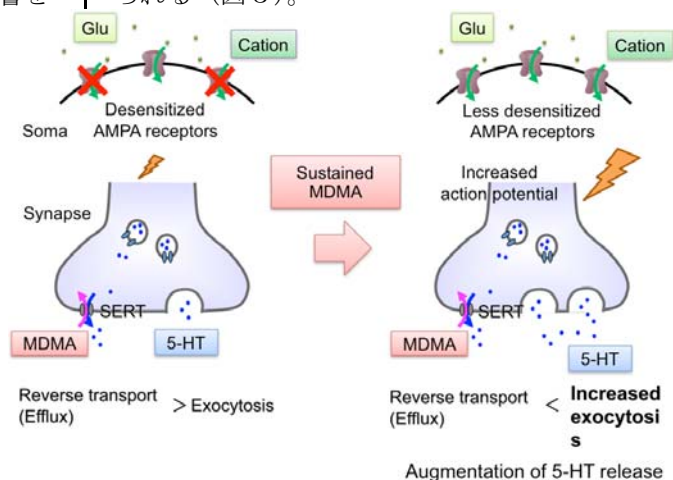


図 3 縫線核セロトニン神経中脳切片培養系における MDMA 長期処置による 5-HT 遊離増強のメカニズム

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 19 件)

1. Nagayasu K, Kitaichi M, Shirakawa H, Nakagawa T, Kaneko S: Sustained exposure to 3,4-methylenedioxymethamphetamine induces the augmentation of exocytotic serotonin release in rat organotypic raphe slice cultures. *J Pharmacol Sci*, in press.
2. Deyama S, Katayama T, Kondoh N, Nakagawa T, Kaneko S, Yamaguchi T, Yoshioka M, Minami M: Role of enhanced noradrenergic transmission within the ventral bed nucleus of the stria terminalis in visceral pain-induced aversion in rats. *Behav Brain Res*, **197**, 279-283 (2009)
3. Higuchi M, Suzuki Y, Yatani Y, Kitagawa Y, Nagayasu K, Shirakawa H, Nakagawa T, Kaneko S: Augmentation of serotonin release by sustained exposure to 3,4-methylenedioxymethamphetamine and methamphetamine in rat organotypic mesencephalic slice cultures containing raphe serotonergic neurons. *J Neurochem*, **106**, 2410-2420 (2008).
4. Maeda S, Kawamoto A, Yatani Y, Shirakawa H, Nakagawa T, Kaneko S: Gene transfer of GLT-1, a glial glutamate transporter, into the spinal cord by recombinant adenovirus attenuates inflammatory and neuropathic pain in rats. *Mol Pain*, **4**, 65 (2008)
5. Nakagawa T, Otsubo Y, Yatani Y, Shirakawa H, Kaneko S: Mechanisms of substrate transport-induced clustering of a glial glutamate transporter GLT-1 in astroglial-neuronal cultures. *Eur J Neurosci*, **28**, 1719-1730 (2008)
5. Ibi M, Matsuno K, Shiba D, Katsuyama M, Iwara K, Kakehi T, Nakagawa T, Sango K, Shirai Y, Yokoyama T, Kaneko S, Saito N, Yabe-Nishimura C: Reactive oxygen species derived from NOX1/NADPH oxidase enhance inflammatory pain. *J Neurosci*, **28**, 9486-9494 (2008)
7. Nakagawa T, Wakamatsu K, Maeda S, Shirakawa H, Kaneko S: Differential contribution of spinal mitogen-activated protein kinases to the phase of long-lasting allodynia evoked by intrathecal administration of ATP in rats. *Biol Pharm Bull*, **31**, 1164-1168 (2008)
8. Nakao K, Shirakawa H, Sugishita A, Matsutani I, Niidome T, Nakagawa T, Kaneko S: Ca<sup>2+</sup> mobilization mediated by transient receptor potential canonical 3 is associated with thrombin-induced morphological changes of 1321N1 human astrocytoma cells. *J Neurosci Res*, **86**, 2722-2732 (2008)
8. Shirakawa H, Yamaoka T, Sanpei K, Sasaoka H, Nakagawa T, Kaneko S: TRPV1 stimulation triggers apoptotic cell death of rat cortical neurons. *Biochem Biophys Res Commun*, **377**, 1211-1215 (2008)
10. Deyama S, Katayama T, Nakagawa T, Kaneko S, Yamaguchi T, Yoshioka M, Minami M: Activation of the  $\beta$ -adrenoceptor-protein kinase A signaling pathway within the ventral bed nucleus of the stria terminalis mediates the negative affective component of pain in rats. *J Neurosci*, **28**, 7728-7736 (2008)
11. Kume T, Kawato Y, Osakada F, Izumi Y, Katsuki H, Nakagawa T, Kaneko S, Niidome T, Takada-Takatori Y, Akaike A: Dibutyryl cyclic AMP induces differentiation of human neuroblastoma SH-SY5Y cells into a noradrenergic phenotype. *Neurosci Lett*, **443**, 199-203 (2008)
12. 中川貴之: 神経-グリア回路網の機能異常を原因とする慢性疼痛及び薬物依存に関する研究. 日本薬理学雑誌, in press
13. 白川久志, 中川貴之, 金子周司: 脳内グリア細胞における transient receptor potential channel の病態生理的役割. 薬学雑誌, **130**, 281-287 (2010)
14. 中川貴之, 佐藤公道: オピオイド受容体の多様性と役割分担. 生体の科学, **60**, 446-447 (2009)
15. 中川貴之, 佐藤公道: ノシセプチンとその受容体. 生体の科学, **60**, 486-487 (2009)
16. 中川貴之: 薬物依存症とモノアミントランスポーター. *Clin Neurosci*, **26**, 1140-1142 (2008)
17. 中川貴之: グルタミン酸トランスポーターと中枢神経系疾患. 医学のあゆみ, **225**, 1348-1349 (2008)
18. 中川貴之, 金子周司: 脳切片培養系を用いた依存性薬物の精神神経毒性評価 -薬物依存の in vitro 研究-. 日本アルコール・薬物医学会雑誌, **43**, 166-171 (2008)
19. Nakagawa T, Kaneko S: Neuropsychotoxicity of abused drugs: Molecular and neural mechanisms of neuropsychotoxicity induced by methamphetamine, 3,4-methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy) and 5-methoxy-N,N-diisopropyltryptamine (Foxy). *J Pharmacol Sci*, **106**, 2-8 (2008)

[学会発表] (計 15 件)

1. 中川貴之, 永安一樹, 八谷有美, 北市麻衣子, 白川久志, 金子周司: 「縫線核セロトニン神経含有中脳冠状切片における SSRI

- 持続処置によるセロトニン遊離増強現象のメカニズム」日本薬学会第 130 年会、2010.3.28-30 (岡山)
2. 中川貴之：第 25 回日本薬理学会学術奨励賞受賞講演「神経-グリア回路網の機能異常を原因とする慢性疼痛及び薬物依存に関する研究」第 83 回日本薬理学会年会、2010.3.16-18 (大阪)
  3. Nagayasu, K., Higuchi, M., Kitaichi, M., Shirakawa, H., Nakagawa, T., Kaneko, S. : 「Molecular basis of sustained MDMA induced augmentation of 5-HT release in raphe serotonergic slice culture」第 39 回日本神経精神薬理学会年会、2009.11.13-15 (京都国際会館)
  4. 永安一樹、中川貴之、樋口 萌、八谷有美、白川久志、金子周司：「Molecular biological analyses of the augmentation of 5-HT release by sustained MDMA in organotypic raphe slice culture (縫線核含有中脳切片培養系における依存性薬物 MDMA 慢性処置によるセロトニン遊離増強現象の分子生物学的解析)」第 32 回日本神経科学大会、2009.9.16-18 (名古屋)
  5. 永安一樹、樋口 萌、八谷有美、白川久志、中川貴之、金子周司：「セロトニン神経含有脳切片に対する依存性薬物 MDMA の長期的作用」次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2009、2009.8.24 (慶応義塾大)
  6. Nakagawa T, Higuchi M, Nagayasu K, Suzuki Y, Yatani Y, Shirakawa H, Kaneko S: 「Mechanisms of serotonergic sensitization induced by sustained MDMA exposure in rat organotypic mesencephalic slice cultures」IUPS2009 (XXXVI th International Union of Physiological Sciences)、2009.7.27-8.1 (Kyoto)
  7. 上西良泳、白川久志、中川貴之、金子周司：「セロトニントランスポーターを介した基質輸送および放出の分子メカニズムの解析」第 115 回日本薬理学会近畿部会、2009.6.26 (金沢)
  8. 中川貴之、白川久志、前田早苗、山口健太郎、河本 愛、草野綾香、森 泰生、金子周司：「TRPM2 チャネルの精神機能および慢性疼痛における役割：TRPM2 ノックアウトマウスを用いた行動解析」第 5 回 TRP チャネル研究会、2009.6.4-5 (岡崎生理研)
  9. 中川貴之、永安一樹、樋口 萌、八谷有美、北川 寛、白川久志、金子周司：「縫線核セロトニン神経含有中脳切片培養系におけるセロトニントランスポーター阻害薬 (SSRI) および基質型遊離薬 (MDMA) 長期処置による影響」第 4 回トランスポ

- ーター研究会、2009.5.23-24 (東大)
10. 中川貴之：シンポジウム『精神神経疾患とトランスポーター』「脳切片培養系を用いた精神神経疾患とモノアミントランスポーター研究」第 18 回神経行動薬理若手研究者の集い、2009.3.19 (横浜)
  11. 八谷有美、北川 寛、樋口 萌、永安一樹、更田宏史、白川久志、中川貴之、金子周司：「縫線核含有中脳切片培養系における選択的セロトニン再取り込み阻害薬持続的処置によるセロトニン遊離の増強作用」第 2 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム、2008.12.20-21 (京大・薬)
  12. 中川貴之、八谷有美、樋口 萌、北川 寛、白川久志、金子周司：「縫線核含有中脳切片培養系における選択的セロトニン再取り込み阻害薬持続的処置によるセロトニン遊離の増強作用」第 38 回日本神経精神薬理学会・第 18 回日本臨床精神神経薬理学会 合同年会、2008.10.1-3 (品川)
  13. 中川貴之、大坪泰斗、八谷有美、白川久志、金子周司：「グリア型グルタミン酸トランスポーターGLT-1 のエンドサイトーシスの分子機構」生体機能と創薬シンポジウム 2008 東京、2008.9.5-6 (星薬科大学)
  14. 中川貴之、樋口 萌、鈴木祐一、白川久志、金子周司：「Mechanisms of serotonergic sensitization induced by sustained MDMA treatment in rat organotypic mesencephalic slice culture」Neuroscience2008 (第 31 回日本神経科学大会)、2008.7.9-11 (東京)
  15. 八谷有美、北川 寛、樋口 萌、白川久志、中川貴之、金子周司：「縫線核含有中脳冠状切片培養系における選択的セロトニン再取り込み阻害薬持続的処置によるセロトニン遊離の増強作用」第 3 回トランスポーター研究会年会、2008.6.7-8 (京都)

〔図書〕 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/seikai/nakagawa.html>

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

中川 貴之 (NAKAGAWA TAKAYUKI)

京都大学・薬学研究科・准教授

研究者番号：30303845