

令和 6 年 5 月 30 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06591

研究課題名(和文) ヒスタミン神経活性調節と薬物依存治療

研究課題名(英文) Modulation of histaminergic neurotransmission and pharmacotherapy for drug abuse and dependence

研究代表者

北中 純一 (Kitanaka, Junichi)

兵庫医科大学・薬学部・准教授

研究者番号：10278830

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：依存薬物による病態の治療目的で、中枢ヒスタミン神経系の活性化が有効との仮説に基づき、本研究では(1)ヒスタミン神経系の活性化を修飾する薬物を末梢から投与して、覚せい剤・モルヒネの単回あるいは連続投与による症状を抑制出来ること、(2)ヒスタミン神経系下流で活性を修飾するglycogen synthase kinase 3 (GSK3) 情報伝達系を選択的薬物で活性調節した場合に依存薬物による症状が緩和されることを証明した。さらに(3)GSK3情報伝達系とクロストークするphosphoinositide 3-kinase (PI3K) 情報伝達系の薬物依存形成に関することを証明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

依存薬物による疾患は、対症療法がほとんどでその原因を根本的に治療する戦略に乏しいのが現状である。本研究は、薬物依存の確立に中枢ヒスタミン神経系が深く関与し、その一連の情報伝達経路の中に存在するGSK3やPI3Kといった分子経路の関与を実験的に明確にし、さらにそれら抑制薬が薬物依存の症状を緩和することを証明できたことは、依存薬物による疾患の根本的な治療に寄与できる道筋を赤らかにした点において、社会的意義は極めて大きいものと考えられる。薬物依存の確立に関与する神経系が一つ明確になったことは、治療薬の開発方向性を一つ明らかにしたことであり、その学術的意義は計り知れない。

研究成果の概要(英文)：Based on the hypothesis that activation of the central histaminergic neuronal system is effective for the treatment of pathological conditions caused by addictive drugs such as methamphetamine and morphine, this study aims to (1) peripherally administration with a drug that modifies the activation of the histaminergic system can be treated positive and negative symptoms caused by a single/repeated methamphetamine and morphine; (2) Symptoms caused by addictive drugs can be suppressed by selectively modulating the activity of the glycogen synthase kinase 3 (GSK3) signal transduction system, which modifies the activity downstream of the histamine nervous system, and furthermore, (3) it is demonstrated that the phosphoinositide 3-kinase (PI3K) signal transduction system, which cross-talks with the GSK3 signal transduction system, is involved in the formation of drug dependence.

研究分野：薬理学・毒性学

キーワード：薬物依存 ヒスタミン神経系 覚せい剤 モルヒネ GSK3経路 PI3K経路 陽性症状 退薬症状

1. 研究開始当初の背景

薬物依存は、脳への薬物の異常な働きかけによって引き起こされる疾患である。中脳の脳内報酬系と呼ばれる神経回路から依存薬物の働きかけによってドーパミンが過剰遊離すると異常興奮して、達成感のほか、陶酔感や快感を強く感じる。これが薬物に依存するメカニズムの根源である。ヒスタミン作動性神経は、後部視床下部・結節乳頭核を起始核として繊維を脳構造のあらゆる領域へ投射していることが解剖学的に知られている(1)。ヒスタミン神経終末は他の神経細胞にシナプス結合するだけでなく、ノルアドレナリン神経と似たバリコシティー(en passant型のシナプス)を形成してそこからヒスタミンを放出する。その広範なヒスタミン神経系ネットワークは、様々な脳機能を調節・修飾していると推定される(脳の恒常性維持)。一般的にはヒスタミン神経は個別の感覚/運動情報を伝達するのではなく、別の入力に対する感度を調節・維持している可能性が考えられている(2)。

報伝達物質としてのヒスタミンは、必須アミノ酸の一つである L-ヒスチジンからヒスチジン脱炭酸酵素(histidine decarboxylase; HDC と略する)により合成されて脳内に供給される。脱分極性刺激などによりシナプス終末やバリコシティーから放出されると、H₁~H₄の4サブタイプのヒスタミン受容体と結合して生理反応を引き起こす。反応後のヒスタミンは情報伝達を終了するために、有機カチオントランスポーター3(OCT3)や原形質膜モノアミントランスポーター(PMAT)といった多様な基質を非特異的に細胞内に取り込むトランスポーターを介してシナプス間隙から細胞内へ取り込まれる。次いで細胞内分解酵素であるヒスタミン N-メチル基転移酵素(histamine N-methyltransferase; HMT と略する)によって代謝されて、ヒスタミンは情報伝達物質として完全に消去される。HMT は中枢神経系に局在する酵素で脳内のヒスタミンを代謝する主要酵素である。一方、末梢ではヒスタミン代謝はジアミン酸化酵素(diamine oxidase; DAO と略する)がその主たる初発酵素である。

ヒスタミンの脳内含量を上昇させるには、①ヒスタミン合成を高めたり②遊離を促進したり、あるいは③ヒスタミン代謝を阻害する薬物の投与が有効である。我々はこれまで HMT 阻害薬 metoprine や SKF-91488、あるいはヒスタミン前駆物質 L-ヒスチジンに覚せい剤(メタンフェタミン、METH と略する)誘発異常行動を緩和することを動物実験によって報告してきた(3)。しかし、脳移行性が良くなく、副作用がある薬物が多いので臨床応用にはいまだ遠い。プレシナプスの自己受容体であるヒスタミン H₃ 受容体の作動薬によって視床下部ヒスタミン含量を低下させると METH 誘発異常行動を増悪することを報告した(1)。特に視床下部ヒスタミン含量(低下方向)と異常行動の発現頻度(増加方向)の間には負の強い相関関係があり($r = -0.918$)、脳内ヒスタミン神経系の活性化は METH をはじめとする薬物依存を治療する可能性を強く示唆する。これまでマウスの実験ではヒスタミンの脳内含量を調節する薬物として HMT 阻害薬が用量反応性に優れて適用しやすいが(4)、近年中枢神経系へ移行するさまざまなヒスタミン H₃ 受容体逆作動薬が開発されるに至った。ヒスタミン H₃ 受容体逆作動薬がプレシナプスの自己受容体であるヒスタミン H₃ 受容体に結合すると、シナプス間隙のヒスタミン含量は上昇することから、ヒスタミン H₃ 受容体逆作動薬が、METH 依存の治療の可能性を持つ化合物として大きく期待される。

薬物依存の治療は今日の医療において治療困難であり、特に覚せい剤の場合、現在薬物を用いた原因療法は存在しない。

2. 研究の目的

上述のように、ヒスタミン H₃ 受容体作動薬は、覚せい剤による興奮症状を増悪する(3)。ヒスタミン神経活性調節が、ひろく薬物依存という脳の疾患を治療できるか否かを追求することが、本課題の核心であった。本課題では、ヒスタミン H₃ 受容体逆作動薬を核とし、ヒスタミン神経系活性化を第一とした覚せい剤依存治療の手法探索を目的に、副作用が少なく、かつ中枢移行性の優れた薬物を検索して、効果的に覚せい剤依存を治療することを研究課題とした。

課題の社会的意義に鑑み、覚せい剤 METH における研究をさらに麻薬特にモルヒネによる陽性症状や退薬症状への応用へと展開させる。そのためには、薬物依存確立に際して関与している細胞内情報伝達経路の解明は不可欠であり、そのための方策として、特に普遍的に生理作用や病態に関与していることが中枢で知られつつある、Glycogen synthase kinase 3 (GSK3) 経路や、それとクロストークすることが知られている phosphoinositide 3-kinase (PI3K) 経路における GSK3 そして PI3K 選択的阻害薬を用いて、in vivo の実験系で依存薬物による病態の緩和が認められるかに関する直接的研究を進めることを主眼とする。

3. 研究の方法

依存薬物処置による実験動物の行動変化は、陽性症状（刺激薬等による）、退薬症状と出は明確に異なる。それらを客観的に検出するために以下のような多岐にわたるテストを実施した。また、循環系の機能に影響を与えるような場合は、それが原因での行動変化と考えることが出来るので、併せて心拍数と収縮期血圧を測定した。さらに、脳内の依存を引き起こし、あるいはそれを緩和するメカニズムの分子機構を探る目的で、実験後直ちに安楽死させた動物の脳を速やかに摘出して、その脳内アミン（ドパミン・セロトニン・ノルアドレナリン・ヒスタミン）の変動を検出した。

すべての動物実験計画は、兵庫医科大学動物実験委員会の承認を得た（第 18-065A 号；第 21-028A 号；第 22-303A 号）。「動物実験に関する日本薬理学会指針」ならびに「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」（日本学術会議、2006 年 6 月 1 日）および兵庫医科大学動物実験規程を遵守した。承認を受けた薬理学講座施設でのみ実施した。動物逃避防止を徹底し実験動物に苦痛を与えないよう最大限配慮を行い、人道的エンドポイントを十分配慮のうえ安全対策を講じて実施した。

（1）行動変化

水平-垂直方向運動量同時測定装置—依存薬物投与による過運動や常同行動を自動計測して定量化する実験手技で、本研究課題遂行の中心となる技術である。室町機械の Supermex センサを水平方向成分の運動量とし、また垂直方向成分の運動は立ち上がりセンサ MRS-110TX を制御するコントローラを改良し、単に赤外線ビームカットを計測するのではなくマウスの躯体が立ち上がった場合のみをカウントするように改良した試作機を利用する。つまりモルヒネなどの麻薬を用いた際の、マウス Straub の挙尾反応と立ち上がり行動とは、自動的かつ明確に区別される。観察された常同行動の経時的変化と試作機との強いデータ相関を確認しており、客観性あるデータの取得を実現している。

行動観察—実験手法としてはもっとも古典的だが、大勢の学資諸氏のご協力によって主観に寄らない再現性ある観察結果を得てきた。特に①常同行動や、②退薬症状の定量的評価には、投与薬物を知らない学生諸氏の客観的観察眼は必須である。

条件付け場所嗜好試験（CPP テスト）—運動量を測定するセンサのデータ取得アプリを完了していただき、試作機を室町機械に作成していただいた。本システムにより試験薬物に対する実験動物の嗜好性を判定することが出来る。

その他、Y 字迷路試験（短期空間記憶検定）、高架式十字迷路試験（抗不安検定）、自動化尾懸垂試験（抗うつ検定）、ガラス玉埋め試験（不安検定）、新奇物体探索試験（恐怖、あるいは逆に関心）、ポールテストおよびロータロッドテスト（四肢の運動協調性）。

（2）循環系の変化

心拍数および収縮期血圧の測定（室町機械製 無加温型非観血式血圧計 MK-2000ST）

（3）脳モノアミン及びその代謝物の定量（高速液体クロマトグラフィー-HPLC）

特にヒスタミン神経系の測定技術は、国内外でも実施している研究室は限られている。採材した脳標本を直ちにホモジネートにすれば、測定物質を濃縮することなく蛍光物質 *o*-phthalaldehyde と反応させて HPLC に注入することができ、サンプルの経時的劣化を抑制しながら、より正確な定量を実現している。

（4）当初計画していた培養神経細胞系の実験に関しては、1 年目より参画頂いた分担研究者 1 名所属の研究室運営体制変更に伴い、本研究計画を遂行することが出来なくなった（計画変更承認済み）。

4. 研究成果

（1）覚せい剤をマウスに投与した場合に生じる過運動 (hyperlocomotion) に対して、ヒスタミン H₃ 受容体逆作動薬を前処置した行動様式の解析：

①対照群としてのヒスタミン H₃ 受容体逆作動薬 (pitolisant, JNJ-10181457, conessine) の単独投与は何ら行動に影響を与えなかったこと、②覚せい剤 3 mg/kg を一度腹腔内投与した場合にヒスタミン H₃ 受容体逆作動薬を前処置すると、ヒスタミン H₃ 受容体逆作動薬の濃度依存的に覚せい剤による過運動が有意に抑制されたこと、③ヒスタミン H₃ 受容体逆作動薬の種類によらず抑制効果が認められたこと、を見出した。この成績は、中枢性にヒスタミン含量を増加させるヒスタミン H₃ 受容体逆作動薬投与は、覚せい剤陽性症状を改善するために有効な薬物療法の基盤をなす処置方法であると考えられた。中枢性に増加するヒスタミンの組織含量は、視床下部において顕著であったことから、ヒスタミン神経系の起始核におけるヒスタミン増加と考えられた。ヒスタミン H₃ 受容体逆作動薬には末梢投与によって中枢へ移行するものが多く、覚せい剤依存に対するヒスタミン H₃ 受容体逆作動薬の緩和効果を検討するにふさわしい薬物群と考えら

れた。同様に、中枢のヒスタミンを選択的に代謝する HMT の阻害薬 metoprine を投与した場合も、同様に覚せい剤による過運動を有意に抑制することが見いだされた。このことから、脳ヒスタミン神経系の活性化は、覚せい剤依存を治療する薬物療法を考えるうえで、有効な戦略の一つと考えられた。

(2) ヒスタミン神経系下流で活性を修飾する GSK3 情報伝達系を選択的薬物で活性調節した場合に依存性薬物による症状が緩和されるかに関して

選択的 GSK3 阻害薬である、SB216763、AR-A014418、CHIR-99021 (別名 Laduviglusib)、LY2090314 は覚せい剤誘発常同行動やモルヒネ連続投与後のナロキソン投与による退薬症状のうち、首振り運動を有意に抑制すること、しかし覚せい剤誘発過運動や、モルヒネ退薬症状のうち、跳躍や前肢振戦など選択的 GSK3 阻害薬では抑制されない症状も存在することが明らかとなった。

(3) GSK3 情報伝達系とクロストークする PI3K 情報伝達系の、薬物依存形成に関する可能性
PI3K 阻害薬 Wortmannin は、毒性発現しない中等度用量 (マウスの場合、10 mg/kg 以下) で覚せい剤誘発常同行動を、用量依存的に有意に抑制することを見出した。

以上、依存薬物による病態の治療目的で、中枢ヒスタミン神経系の活性化が有効との仮説に基づき、本研究では(1)ヒスタミン神経系の活性化を修飾する薬物を末梢から投与することで、覚せい剤・モルヒネの単回あるいは連続投与による症状のいくつかを緩和・抑制出来ること、(2)ヒスタミン神経系下流で活性を修飾する GSK3 情報伝達系を選択的 GSK3 阻害薬で活性調節した場合に、依存薬物による異常行動が緩和されることを証明した。さらに、(3)GSK3 情報伝達系とクロストークする PI3K 情報伝達経路の、薬物依存形成プロセスの少なくとも一部に関することを証明され、研究課題の目的は達成された。引き続き、依存薬物の症状緩和に、ヒスタミン H₃ 受容体逆作動薬のみならず、選択的 GSK3 阻害薬や PI3K 阻害薬といった細胞質内酵素に直接作用してその活性を抑制する化合物の、副作用が少なく、中枢移行性に優れた特性を生かして依存を治療する可能性を探求すべく、それら候補化合物の、異常行動発症後の「後投与」による症状緩和の可能性検証実験等を進めたい。

報告書中の引用文献

- (1) Panula P. *et al.* Histamine-containing neurons in the rat hypothalamus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **81**, 2572-2576 (1984)
- (2) Takemura M., Kitanaka N., Kitanaka J.: Signal transduction by histamine in the cerebellum and its modulation by *N*-methyltransferase. *Cerebellum* **2**, 39-43 (2003)
- (3) Kitanaka J., Kitanaka N., Hall F.S., Uhl G.R. Tatsuta T., Morita Y., Tanaka K., Nishiyama N. and Takemura M.: Histamine H₃ receptor agonists decrease hypothalamic histamine levels and increase stereotypical biting in mice challenged with methamphetamine. *Neurochem. Res.* **36**, 1824-1833 (2011)
- (4) Duch D.S. *et al.* Elevation of brain histamine levels by diaminopyrimidine inhibitors of histamine-*N*-methyltransferase. *Biochem. Pharmacol.* **27**, 1507-1509 (1978)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kitanaka Nobue, Kitanaka, Junichi, Hall F. Scott, Tanaka, Koh-ichi, Tomita Kazuo, Igarashi Kento, Nishiyama Nobuyoshi, Sato Tomoaki, Uhl George R.	4. 巻 14
2. 論文標題 Are Histamine H3 Antagonists the Definitive Treatment for Acute Methamphetamine Intoxication?	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Current Drug Research Reviews	6. 最初と最後の頁 162 ~ 170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/2589977514666220414122847	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Kitanaka Junichi, Kitanaka Nobue, Tomita Kazuo, Hall F. Scott, Igarashi Kento, Uhl George R., Sato Tomoaki	4. 巻 48
2. 論文標題 Glycogen Synthase Kinase-3 Inhibitors Block Morphine-Induced Locomotor Activation, Straub Tail, and Depression of Rearing in Mice Via a Possible Central Action	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neurochemical Research	6. 最初と最後の頁 2230 ~ 2240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11064-023-03902-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Kitanaka Nobue, Hall F. Scott, Kobori Shotaro, Kushihara Sota, Oyama Hiroyuki, Sasaoka Yasuki, Takechi Megumi, Tanaka Koh-ichi, Tomita Kazuo, Igarashi Kento, Nishiyama Nobuyoshi, Sato Tomoaki, Uhl George R., Kitanaka Junichi	4. 巻 209
2. 論文標題 Metoprine, a histamine N-methyltransferase inhibitor, attenuates methamphetamine-induced hyperlocomotion via activation of histaminergic neurotransmission in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmacology Biochemistry and Behavior	6. 最初と最後の頁 173257 ~ 173257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pbb.2021.173257	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Oka Masahiro, Yoshino Rui, Kitanaka Nobue, Hall F Scott, Uhl George R, Kitanaka Junichi	4. 巻 59
2. 論文標題 Role of glycogen synthase kinase-3 in dependence and abuse liability of alcohol	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Alcohol and Alcoholism	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/alcalc/agad086	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kitanaka Nobue, Arai Kanayo, Takehara Kaoko, Hall F. Scott, Tomita Kazuo, Igarashi Kento, Sato Tomoaki, Uhl George R., Kitanaka Junichi	4. 巻 35
2. 論文標題 Opioid receptor antagonists reduce motivated wheel-running behavior in mice	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Behavioural Pharmacology	6. 最初と最後の頁 114 ~ 121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FBP.0000000000000769	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 北中純一、北中順恵、富田和男、五十嵐健人、新井香奈代、竹原薫生子、仲井聖典、濱名貴大、松田健太郎、湯瀬祥、佐藤友昭
2. 発表標題 μオピオイド受容体選択的拮抗薬単独と薬によるマウス動機付け行動への影響
3. 学会等名 第16回日本緩和医療薬学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 北中純一、北中順恵、富田和男、五十嵐健人、新井香奈代、竹原薫生子、濱名貴大、松田健太郎、仲井聖典、湯瀬祥、佐藤友昭
2. 発表標題 オピオイド受容体拮抗薬のマウス動機付け行動および脳モノアミン代謝回転への影響
3. 学会等名 第64回日本神経病理学会総会学術研究会 / 第66回日本神経化学学会大会 合同大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 富田和男、五十嵐健人、北中純一、北中順恵、田中康一、佐藤友昭
2. 発表標題 歯周病菌由来LPSによる神経機能障害に対する加味逍遙散と加味帰脾湯の効果
3. 学会等名 第40回和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 北中純一、北中順恵、湯瀬祥、濱名貴大、松田健太郎、仲井聖典、富田和男、五十嵐健人、佐藤友昭、西山信好
2. 発表標題 幻覚剤2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamineは短期空間記憶や気分の障害を引き起こす
3. 学会等名 第97回日本薬理学会年会・第44回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 北中順恵、新井香奈代、竹原薫生子、富田和男、五十嵐健人、濱名貴大、松田健太郎、仲井聖典、湯瀬祥、佐藤友昭、北中純一
2. 発表標題 オピオイド受容体拮抗薬ナロキソン単回投与のマウス動機付け行動および脳モノアミン代謝回転への影響
3. 学会等名 第97回日本薬理学会年会・第44回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 仲井聖典、北中順恵、濱名貴大、松田健太郎、湯瀬祥、藤井舞、津嶋祐一郎、富田和男、五十嵐健人、佐藤友昭、西山信好、北中純一
2. 発表標題 GSK-3阻害薬CHIR-99021前処置はモルヒネによるStraubの挙尾反応と退薬症状を抑制する
3. 学会等名 第97回日本薬理学会年会・第44回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松田健太郎、北中順恵、濱名貴大、仲井聖典、湯瀬祥、富田和男、五十嵐健人、佐藤友昭、北中純一
2. 発表標題 GSK-3阻害薬LY2090314前処置による覚せい剤誘導過運動・常同行動への効果
3. 学会等名 第97回日本薬理学会年会・第44回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名	湯瀬祥、北中順恵、濱名貴大、松田健太郎、仲井聖典、富田和男、五十嵐健人、佐藤友昭、西山信好、北中純一
2. 発表標題	幻覚剤2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamineによって引き起こされる行動異常の特徴について
3. 学会等名	第97回日本薬理学会年会・第44回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	濱名貴大、北中順恵、仲井聖典、松田健太郎、湯瀬祥、富田和男、五十嵐健人、佐藤友昭、北中純一
2. 発表標題	ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ阻害薬Wortmanninは、覚せい剤誘導繰り返し嗅ぎ行動および嘔み行動を抑制し、その結果常同行動の発現全体を緩和する
3. 学会等名	第97回日本薬理学会年会・第44回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	富田和男、桑原義和、Mehryar Habibi Roudkenar、五十嵐健人、田中康一、北中純一、北中順恵、栗政明弘、西山信好、佐藤友昭
2. 発表標題	放射線抵抗性ががん細胞が抵抗性を失うと低下したFe ²⁺ 量が親株レベルに戻る
3. 学会等名	第97回日本薬理学会年会・第44回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	五十嵐健人、口岩聡、口岩俊子、富田和男、田中康一、北中純一、北中順恵、西山信好、佐藤友昭
2. 発表標題	隔離飼育されたddYマウスの攻撃的な咬合行動に対するジアゼパムの影響は雄と雌で異なる
3. 学会等名	第97回日本薬理学会年会・第44回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年	2023年

1. 発表者名 北中純一、北中順恵、仲井聖典、濱名貴大、藤井舞、松田健太郎、津嶋祐一郎、湯瀬祥、富田和男、五十嵐健人、佐藤友昭
2. 発表標題 選択的GSK3阻害薬による実験的モルヒネ退薬症状の緩和
3. 学会等名 第17回日本緩和医療薬学会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 北中純一、北中順恵、五十嵐健人、富田和男、田中康一、佐藤友昭、西山信好
2. 発表標題 GSK3阻害薬SB216763はモルヒネ作用のうちStraubの挙尾反応を選択的に抑制する
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会・第65回日本神経化学会大会・第32回日本神経回路学会大会 合同大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 194. 北中純一、北中順恵、富田和男、五十嵐健人、田中康一、佐藤友昭、西山信好
2. 発表標題 GSK-3阻害薬CHIR-99021前処置は覚せい剤誘導常同行動を部分的に抑制する
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会 / JPW2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北中純一、北中順恵、小堀将太郎、榎原聡太、大山裕之、笹岡保希、武地愛、田中康一、富田和男、五十嵐健人、西山信好、佐藤友昭
2. 発表標題 覚せい剤併用におけるHMT阻害薬メトプリンの薬理学的特性について.
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会・第1回CJK国際会議・合同大会(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北中順恵、北中純一、富田和男、五十嵐健人、田中康一、橋本拓磨、平林夏依、堀江詩卯、岩崎健太、河崎祐実、木村 陽、坂本昂士、矢代順哉、西山信好、佐藤友昭
2. 発表標題 GSK-3阻害薬前処置による覚せい剤誘導過運動・常同行動・報酬効果への効果。
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北中純一、北中順恵、富田和男、五十嵐健人、田中康一、橋本拓磨、平林夏依、堀江詩卯、岩崎健太、河崎祐実、木村 陽、坂本昂士、矢代順哉、西山信好、佐藤友昭
2. 発表標題 GSK-3阻害薬は中枢作用を介してモルヒネ誘導Straubの拳尾反応を抑制する。
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Kitanaka J., Kitanaka N., Hall F.S., Kountz L.E., Hashimoto T., Hirabayashi K., Horie U., Iwasaki K., Kawasaki Y., Kimura M., Sakamoto T., Yashiro J., Tomita K., Igarashi K., Tanaka K., Uhl G.R., Sato T., Nishiyama N.	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Nova Science Publishers, Inc. (New York)	5. 総ページ数 20
3. 書名 Advances in Health and Disease. Volume 55	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	北中 順恵 (Kitanaka Nobue) (30340954)	兵庫医科大学・医学部・講師 (34519)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	木村 信也 (Kimura Shinya) (70273703)	兵庫医科大学・医学部・講師 (34519)	
研究分担者	田中 康一 (Tanaka Koh-ichi) (30274848)	兵庫医科大学・薬学部・講師 (34519)	
研究分担者	西山 信好 (Nishiyama Nobuyoshi) (20201692)	兵庫医科大学・薬学部・教授 (34519)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関