

# 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年6月10日現在

機関番号：32676  
 研究種目：若手研究 B  
 研究期間：2011～2012  
 課題番号：23700453  
 研究課題名（和文） 覚せい剤依存症におけるカルシウム動態とアクチン骨格の相互作用に関する研究  
 研究課題名（英文） Interaction between calcium dynamics and actin skeleton on methamphetamine-induced rewarding effects  
 研究代表者  
 芝崎 真裕 (SHIBASAKI MASAHIRO)  
 星薬科大学・薬学部・助教  
 研究者番号：80412162

研究成果の概要（和文）：覚せい剤による精神依存形成に actin depolymerizing factor を介した actin turnover の亢進やシナプス形成に関わる synaptophysin や PSD95 タンパク量の発現増加が関わり、またこれらの変化に、L 型カルシウムチャンネルを介するヒストン H3 のアセチル化が関与することが明らかとなった。したがって、覚せい剤による精神依存形成に、L 型カルシウムチャンネルを介したカルシウム動態の変化に伴うアクチン骨格の変化が関与すると考えられる。

研究成果の概要（英文）：METH-conditioning significantly increased the protein levels of ADF, synaptophysin and PSD95 including the enhancement of actin turnover. In addition, increased acetylation of histone H3 was found in specific gene-promoter regions related to synaptic plasticity, such as synaptophysin and PSD95 showing METH-induced place preference. These findings indicate that interaction between calcium dynamics and actin skeleton are important to the methamphetamine-induced rewarding effects.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2700000	810000	3510000

研究分野：神経科学、神経薬理学

科研費の分科・細目：脳神経科学・神経化学・神経薬理学

キーワード：覚せい剤、神経可塑性、カルシウム動態、アクチン骨格、シナプス形成

## 1. 研究開始当初の背景

未だ第3次薬物乱用期が続く我が国では、依存性薬物の乱用が若年層にまで及び、社会問題となっている。依存性薬物として、覚せい剤や大麻、コカインなどが知られている。また、最近では、覚せい剤や麻薬へのゲートウェイドラッグと言われる、いわゆる違法ドラッグの乱用も問題となっている。これらの薬物を摂取すると、多幸感や快感を惹起し、精神依存を形成する。近年、違法ドラッグの規制や対策が強化されているが、乱用者は後を絶たず、今後、薬物乱用問題はより一層深刻化する恐れがある。

動物実験の結果から、腹側被蓋野から側坐核に投射する中脳辺縁ドパミン(DA)神経系

が精神依存形成において中核を担うことが多くの研究者間で一致した見解となっている。また、覚せい剤である methamphetamine (METH) は慢性投与により脳の高次機能が非可逆的な変化、いわゆる神経の可塑的变化を生じ、これが依存症の再燃など半永久的に持続する非常に強い渴望感の発現に拘わると考えられ、覚せい剤依存症の治療を困難にしている。こうした背景から、精神依存形成時における DA 神経系の変化については多くの検討が行われているが、詳細については未だ明らかとなっていない。

Ca<sup>2+</sup>は細胞内ではメッセンジャーとして役割を果たす。Ca<sup>2+</sup>をメッセンジャーとする系は多く、細胞外からの刺激により細胞内 Ca<sup>2+</sup>

濃度の増加を引き起こし、筋収縮や分泌、代謝、発生、免疫、脳機能など多彩でかつ重要な生体機能を司る。さらに、細胞内における遊離  $Ca^{2+}$  は  $Ca^{2+}$  結合蛋白質と結合することにより種々の作用を誘導することが知られており、特に、calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) や protein kinase C (PKC) は、薬物依存形成における神経可塑的变化に重要な役割を担っていることが報告されている。また、これら  $Ca^{2+}$  結合蛋白質は中枢神経細胞の樹状突起伸展伸長やシナプス形成などのニューロンネットワークの構築における重要性が報告されており、 $Ca^{2+}$  をメッセンジャーとする系が神経の可塑的变化の一端を担うと推察される。一方、シナプス形成には actin filament で構成される actin network の調節が深く関与する。単量体である globular actin (G-actin) と、G-actin の複合体である fibrous actin (F-actin) が重合・脱重合化することにより、actin filament の伸縮が調節され、細胞骨格を構成・調節する。現在までに、覚せい剤やコカインを慢性処置した動物の側坐核ではシナプス数が増加することや F-actin の増加が誘導されることが報告されている。また、これら actin の集積に voltage-dependent calcium channel (VDCC) を介した  $Ca^{2+}$  が重要な働きを成すことが報告されている。VDCC は多くの細胞で発現し、多種多様な生理機能の調節・制御を果たすが、覚せい剤依存症における VDCC を介した細胞内  $Ca^{2+}$  動態とこれらのアクチン骨格ダイナミクスの関連性やその調節機構の変化、機能的意義についてはほとんど明らかとなっていない。

現在までに本研究申請者は、METH 誘発精神依存獲得動物の側坐核領域において、L-type VDCC 蛋白発現量の増加が認められ、L-type VDCC の拮抗薬である nifedipine や VDCC  $\alpha 2/\delta$  サブユニット阻害薬である gabapentin により、METH 誘発精神依存形成が抑制されることを明らかにしている。これらの結果より、覚せい剤依存症では、VDCC の発現増加に伴う細胞内  $Ca^{2+}$  応答の増強と可塑性関連因子の発現変化、特に、シナプスの形態変化に関連する SVP-38 や PSD95 の発現変化が引き起こされていると推察される。したがって、これら細胞内  $Ca^{2+}$  動態とその機能的な変化が、アクチン骨格ダイナミクスに影響を与え、神経細胞の樹状突起伸展伸長やシナプス形成を誘導し、精神依存形成における神経の可塑的变化を惹起しているのではないかと考え、本研究計画の着想に至った。

## 2. 研究の目的

現在までに、METH 依存形成時において L-type VDCC を介する細胞内  $Ca^{2+}$  応答の増強が引き起こされることを明らかにしている。したがって、本研究では、METH による L-type

VDCC 発現増加に伴う細胞内  $Ca^{2+}$  動態の変化が、シナプス形成の調節機構において、どのような細胞内情報伝達系にどのように影響を与えるのか、さらに、actin network 制御機構にこれら細胞内  $Ca^{2+}$  動態の変化がどのように影響するのか否かまでを明らかにする。すなわち、「覚せい剤依存症における細胞内  $Ca^{2+}$  動態が影響を及ぼす細胞内情報伝達系の探索と actin 制御機構の関連性の解析」および「覚せい剤依存症における actin 調節機構の役割ならびに機能的意義の解析」について、覚せい剤依存症モデル動物を用いてウェスタンブロット法などの生化学的手法により多角的かつ網羅的に検討・解析を行い、同時に、それらの結果を裏付けるために、行動薬理学的手法を用いて変化の認められた蛋白質の阻害薬等の効果について検討を加えた。

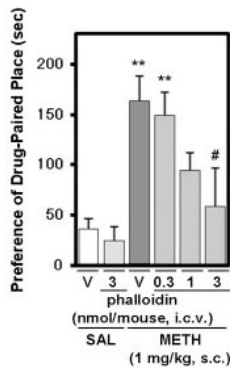
## 3. 研究の方法

(1) 使用動物：実験には 6 週齢の ddY 系雄性マウス (Japan SLC, Hamamatsu, Japan)、C57BL/6J 系雄性マウスあるいは ADF 変異型動物である C57BL/6J *Smm-Dstn<sup>corn1-2J</sup>*/J 系雄性マウス (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, USA)、B6.129P2-*Cacna1c<sup>tm1Dgen</sup>*/J (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, USA) を使用した。マウスは恒温室 (22±1°C) において飼育し、明暗条件は 8:00 点燈、20:00 消燈の 12 時間サイクルとした。摂餌 (固形試料 MF; オリエンタル酵母工業) および飲水 (水道水) はともに自由摂取させた。

(2) 精神依存の評価：METH による精神依存は conditioned place preference (CPP) 法を用いた報酬効果により評価した。実験装置は白および黒からなる compartment box を使用した。条件づけの前日あるいは翌日に、白および黒の区画を自由に往来させ、それぞれの区画における滞在時間を測定し、これをそれぞれ pre-test 値および post-test 値とした。条件づけは 1 日 1 回行い、1 日目には pre-test 値の低い方の区画に METH (1 mg/kg, s.c.) を投与したマウスを 60 分間放置し、2 日目には saline を投与し、もう一方の区画に 60 分間放置する操作を、合計 3 session 行った。Saline のみで条件づけを行った群を溶媒対照群とした。Post-test 値と pre-test 値の差をスコア (sec) として算出した。また、actin 脱重合阻害薬である phalloidin、protein kinase C 阻害薬である chelerythrine (Sigma Co., St. Louis, USA) は METH 処置 30 分前に脳室内に投与した。

(3) Western blot 法：METH 誘発報酬効果獲得動物あるいは対照群のマウスより全脳を摘出して脳アトラスに従い側坐核を含む領域を分画した。組織を lysis buffer と共に、テフロン-ガラスホモジナイザーにてホモジナイズした。サンプルに electro-phoresis sample buffer を加え、

Fig. 1



SDS-PAGE 法に従って、ポリアクリルアミドゲル中の各レーンに標品 20  $\mu$ g 蛋白を適用し分離した。分離後、ニトロセルロースメンブランに転写させた。メンブランを 5% nonfat dried milk を含む phosphate-buffered saline (PBS) 中でブロッキングし、一次抗体として、それぞれ 1000-5000 倍希釈した actin (Cytoskeleton, Inc., Denver, USA), ADF (Sigma-Aldrich Co., St. Louis, USA), GAPDH (Chemicon International Inc., Sacramento, USA), LIMK1 (Santa Cruz Biotechnology Inc., Santa Cruz, USA), SVP-38 (Sigma-Aldrich Co., St. Louis, USA), PSD95 (Affinity BioReagents Inc., Denver, USA), Ac-H3 (acetylation of K9 and K14, #06-599; Millipore, Billerica, MA, USA), histone H3 (#06-755; Millipore), histone H1 (1 : 2000; Sigma-Aldrich Co.), p-PKC  $\alpha$  (Abcam PLC, Cambridge, UK), p-PKC  $\beta$  I (Abcam PLC), p-PKC  $\beta$  II (Abcam PLC), and p-PKC  $\gamma$  (Stressgen Bioreagents LP, Victoria, BC, Canada) と共に、反応させるため、1 時間室温で反応させた後、二次抗体を加え室温にて更に 1 時間反応させた。反応後、ケミルミノエッセンス法に従い、目的とするタンパク質を同定した。

(4) 統計解析: すべてのデータは平均値  $\pm$  標準誤差 (mean  $\pm$  S. E. M.) で示した。有意性の評価には二元配置分散分析を用い、各値は Bonferroni/Dunnett's test あるいは Student's t-検定を用いて評価した。

#### 4. 研究成果

条件づけ場所嗜好性試験を用いて、METH 誘発報酬効果に対する actin 脱重合阻害薬である phalloidin の影響について検討した。その結果、METH による報酬効果の形成は、phalloidin の脳室内前処置により用量依存的かつ有意に抑制された (Fig. 1;  $**p < 0.01$  vs. saline-conditioned mice,  $\#p < 0.05$  vs. vehicle pre-treatment)。そこで次に、actin 脱重合を制御する因子である actin depolymerizing factor (ADF) が欠損

Fig. 2

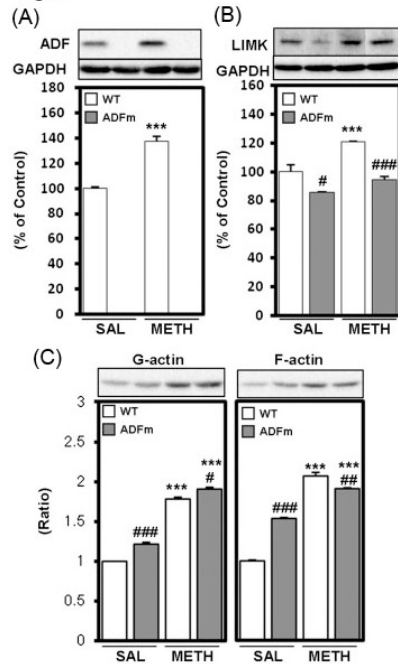
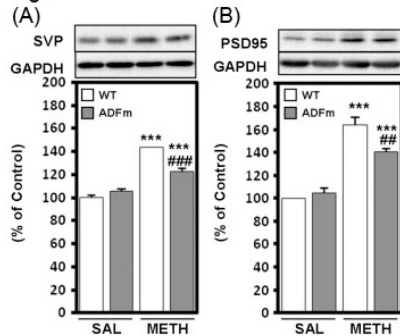


Fig. 3



している動物を用いて検討を行った。METH 誘発報酬効果を獲得した野生型マウスの側坐核を含む limbic forebrain 領域では、対照群に比べ ADF 蛋白量の有意な発現増加が認められた (Fig. 2A;  $***p < 0.001$  vs. saline treated groups)。一方、ADF 変異型マウスでは ADF 蛋白の発現は認められず、また、METH 誘発報酬効果の発現は認められないことを確認している。このような条件下、ADF をリン酸化することにより脱重合機構を亢進させる LIM kinase についても検討したところ、野生型マウスの側坐核領域では LIM kinase の有意な増加が認められ、この増加は ADF 変異動物において減弱が認められた (Fig. 2B;  $***p < 0.001$  vs. saline-treated groups,  $\#p < 0.05$ ,  $###p < 0.001$  vs. wild-type groups)。そこで単量体 actin である G-actin およびフィラメントである F-actin 量を測定したところ、野生型では G-actin および F-actin の有意な増加が認められた。一方、ADF 変異動物では Saline 処置群において野生型に比べ G-actin および F-actin の増加が観察されたが、METH 処置による増加率は、野生型に比べ著明に減弱

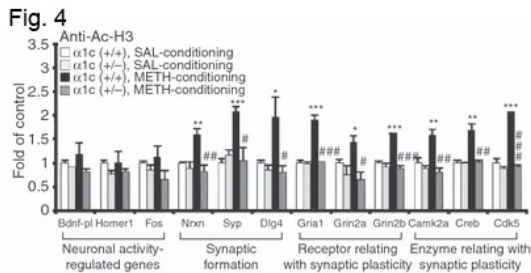
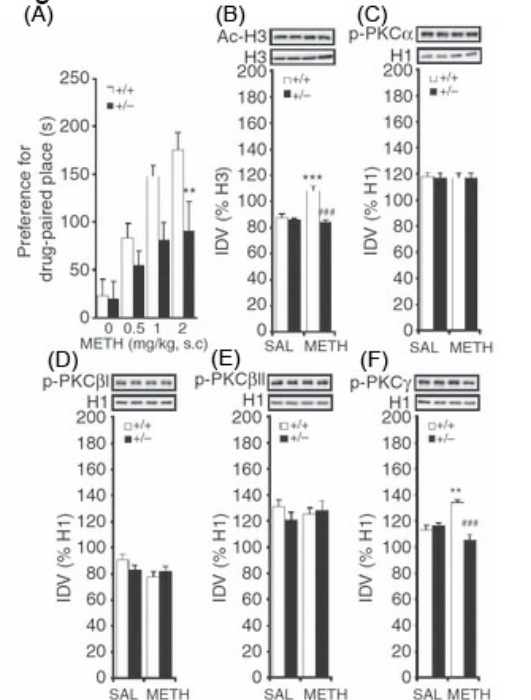


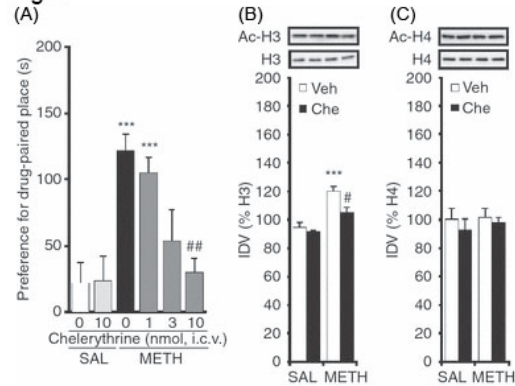
Fig. 4



した (Fig. 2C;  $***p < 0.001$  vs. saline-treated groups,  $\#p < 0.05$ ,  $\#\#p < 0.01$ ,  $\#\#\#p < 0.001$  vs. wild-type groups)。したがって、METH 誘発報酬効果の形成に ADF を介した actin turnover が深く関与し、シナプス形成に影響を与えている可能性が示唆される。

そこで次に、カルシウム動態とシナプス形成の関連性について検討する目的で、カルシウムチャンネルを構成する  $\alpha 1C$  サブユニット半欠損マウスを用いて検討した。クロマチン免疫沈降法を用い神経の可塑性に関与すると報告されている因子 (BDNF-pI, Homer1, Fos, Nrnx, Syn, Dlg4, Gria1, Grin2a, Grin2b, Camk2a, Creb, Cdk5) の遺伝子のプロモーター領域でのヒストン H3 のアセチル化の変化について検討した。その結果、野生型マウスでは synaptic formation に関係する Nrnx, Syn, Dlg4 や神経の可塑的变化に関連する受容体 Gria1, Grin2a, Grin2b、さらに神経の可塑的变化に関連する酵素である Camk2a, Creb, Cdk5 遺伝子のプロモーター領域においてヒストン H3 のアセチル化の亢進が認められた (Fig. 4)。これらの亢進は、 $\alpha 1C$  サブユニット半欠損マウスでは

Fig. 6



有意に抑制されたことから (Fig. 4)、シナプス形成に L 型カルシウムチャンネルが関与することが明らかとなった。次にどのようにヒストン H3 のアセチル化が調節されるかについて検討した。まず、 $\alpha 1C$  サブユニット半欠損マウスでは、METH 誘発報酬効果の形成は野生型マウスに比べ有意に減弱した (Fig. 5A)。このような条件下、側坐核領域におけるヒストン H3 のアセチル化の亢進が確認された (Fig. 5B)。そこで、カルシウムにより活性化される酵素として protein kinase (PK) が知られているので、これらのリン酸化の変化について検討したところ、PKC  $\alpha$ ,  $\beta I$ ,  $\beta II$  に変化は認められなかったが、PKC  $\gamma$  の有意なリン酸化の亢進が認められた (Fig. 5C-F)。最後に、PKC  $\gamma$  の関連性について検討するために、PKC  $\gamma$  阻害薬である chelerythrine を用いて検討したところ、METH 誘発報酬効果の形成は chelerythrine を前処置することにより用量依存的かつ有意に抑制された (Fig. 6A)。このような条件下、側坐核領域におけるヒストン H3 のアセチル化の亢進は chelerythrine 処置により有意に抑制された (Fig. 6B, C)。

以上の結果より、METH を処置することにより、L 型カルシウムチャンネルを介して細胞内に流入したカルシウムイオンが PKC  $\gamma$  を活性化し、シナプス形成に関わる神経の可塑的变化関連因子の発現を亢進すると推察される。その結果、アクチン骨格の変化を介したシナプス形成が促進するため、METH の精神依存が形成されると考えられる。

## 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 20 件)

- ① Shibasaki M, Masukawa D, Ishii K, Yamagishi Y, Mori T, Suzuki T. 2013. Involvement of the K<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> co-transporter KCC2 in the sensitization to morphine-induced hyperlocomotion under chronic treatment with zolpidem in the mesolimbic system. *J Neurochem.* in press 査読有
- ② Shibasaki M, Watanabe K, Takeda K, Itoh

T, Tsuyuki T, Narita M, Mori T, Suzuki T. 2013. Effect of chronic ethanol treatment on mu-opioid receptor function, interacting proteins and morphine-induced place preference. *Psychopharmacology (Berl)*. in press 査読有

③ Shibasaki M, Kurokawa K, Mizuno K, Suzuki T, Ohkuma S. 2012. Actin dynamics in development of behavioral sensitization after withdrawal from long-term ethanol administration to mice. *Alcohol Clin Exp Res* 36(8):1385-1396. 査読有

④ Shibasaki M, Kurokawa K, Mizuno K, Ohkuma S. 2012. Effect of aripiprazole on anxiety associated with ethanol physical dependence and on ethanol-induced place preference. *J Pharmacol Sci* 118(2):215-224. 査読有

⑤ Mori T, Rahmadi M, Yoshizawa K, Itoh T, Shibasaki M, Suzuki T. 2012. Inhibitory effects of SA4503 on the rewarding effects of abused drugs. *Addict Biol*. 査読有

⑥ Mori T, Shibasaki M, Abe M, Udagawa Y, Suzuki T. 2012. Effects of dronabinol on morphine-induced dopamine-related behavioral effects in animals. *Synapse* 66(11):931-937. 査読有

⑦ Torigoe K, Mori T, Shibasaki M, Yoshizawa K, Narita M, Suzuki T. 2012. Olanzapine suppresses the rewarding and discriminative stimulus effects induced by morphine. *Synapse* 66(2):174-179. 査読有

⑧ Kurokawa K, Mizuno K, Shibasaki M, Ohkuma S. 2012. Regulation of type 1 inositol 1,4,5-triphosphate receptor by dopamine receptors in cocaine-induced place conditioning. *Synapse* 66(2):180-186. 査読有

⑨ Shibasaki M, Kurokawa K, Mizuno K, Ohkuma S. 2011. Up-regulation of Ca(v)1.2 subunit via facilitating trafficking induced by Vps34 on morphine-induced place preference in mice. *Eur J Pharmacol* 651(1-3):137-145. 査読有

⑩ Shibasaki M, Kurokawa K, Ohkuma S. 2011. [Functional homology between alcohol dependence and mood disorder]. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi* 46(3):337-346. 査読有

⑪ Shibasaki M, Mizuno K, Kurokawa K, Ohkuma S. 2011. Enhancement of histone

acetylation in midbrain of mice with ethanol physical dependence and its withdrawal. *Synapse* 65(11):1244-1250. 査読有

⑫ Shibasaki M, Mizuno K, Kurokawa K, Ohkuma S. 2011. L-type voltage-dependent calcium channels facilitate acetylation of histone H3 through PKCgamma phosphorylation in mice with methamphetamine-induced place preference. *J Neurochem* 118(6):1056-1066. 査読有

⑬ Shibasaki M, Mizuno K, Kurokawa K, Suzuki T, Ohkuma S. 2011. Role of actin depolymerizing factor in the development of methamphetamine-induced place preference in mice. *Eur J Pharmacol* 671(1-3):70-78. 査読有

⑭ Kurokawa K, Mizuno K, Kiyokage E, Shibasaki M, Toida K, Ohkuma S. 2011. Dopamine D1 receptor signaling system regulates ryanodine receptor expression after intermittent exposure to methamphetamine in primary cultures of midbrain and cerebral cortical neurons. *J Neurochem* 118(5):773-783. 査読有

⑮ Shibasaki M, Mizuno K, Ohkuma S. 2011. [Mechanism of withdrawal syndrome in alcohol dependence]. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi* 46(5):413-423. 査読有

⑯ Kurokawa K, Mizuno K, Shibasaki M, Kiyokage E, Toida K, Ohkuma S. 2011. Cocaine increases ryanodine receptors via dopamine D1 receptors. *Synapse* 65(10):1106-1112. 査読有

⑰ Kurokawa K, Mizuno K, Shibasaki M, Ohkuma S. 2011. Dopamine D(1) receptors participate in cocaine-induced place preference via regulation of ryanodine receptor expression. *J Pharmacol Sci* 117(2):87-97. 査読有

⑱ Kurokawa K, Shibasaki M, Kiyokage E, Mizuno K, Toida K, Ohkuma S. 2011. Involvement of NMDA receptors in ryanodine receptor expression in dopaminergic neurons in the ventral tegmental area of mice with intermittent methamphetamine treatment. *Synapse* 65(11):1156-1165. 査読有

⑲ Kurokawa K, Shibasaki M, Mizuno K, Ohkuma S. 2011. Gabapentin blocks methamphetamine-induced sensitization and conditioned place preference via inhibition of alpha(2)/delta-1 subunits of the voltage-gated calcium channels. *Neuroscience* 176:328-335. 査読有

⑩ Mizuno K, Kurokawa K, Shibasaki M, Ohkuma S. 2011. beta(1)-adrenergic receptor up-regulation induced by nadolol is mediated via signal transduction pathway coupled to alpha(1)-adrenergic receptors. Brain Res 1414:10-21. 査読有

〔学会発表〕(計15件)

①武田弘太郎, 芝崎真裕, 露木智久, 森友久, 鈴木勉: アルコール慢性処置によるモルヒネ誘発報酬効果の変化. アルコール精神依存関連学会合同学術総会(名古屋, 2011. 10. 13-15)

②増川太輝, 芝崎真裕, 森友久, 石井一典, 斉藤祐輔, 山岸ゆい, 鈴木勉: Benzodiazepine系薬物の中脳辺縁系に及ぼす影響. 第21回日本臨床精神神経薬理学会(東京, 2011. 10. 27-29)

③秋田由花子, 芝崎真裕, 増川太輝, 森友久, 鈴木勉: Methamphetamine 誘発報酬効果に対する lipopolysaccharides (LPS) の影響と脳内 mRNA 発現変動の解析. 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年会(東京, 2011. 10. 27-29)

④阿部美奈子, 芝崎真裕, 森友久, 鈴木勉: Morphine 誘発報酬効果に対する cannabinoid 1 受容体作動薬の影響. 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年会(東京, 2011. 10. 27)

⑤増川太輝, 芝崎真裕, 秋田由花子, 三竹真里子, 森友久, 鈴木勉: Lipopolysaccharides (LPS) によるミクログリアの活性化が methamphetamine 誘発報酬効果に及ぼす影響. 第21回神経行動薬理若手研究者の集い(京都, 2012. 3. 13)

⑥露木智久, 芝崎真裕, 武田弘太郎, 森友久, 鈴木勉: アルコール慢性処置に対するモルヒネの報酬効果と鎮痛効果の影響. 第85回日本薬理学会年会(京都, 2012. 3. 14-16)

⑦Shibasaki, M., Tsuyuki, T., Takeda, K., Mori, T., Suzuki, T.: Effects of chronic treatment with alcohol on the morphine-induced rewarding effects. 74th Annual Meeting-College on Problems of Drug Dependence. 74th Annual Meeting-College on Problems of Drug Dependence (California, 2012. 6. 9-14)

⑧Masukawa, D., Shibasaki, M., Mori, T., Ishii, K., Saitoh, Y., Yamagishi, Y., Suzuki, T.: Effect of benzodiazepines on morphine-induced hyperlocomotion accompanied by the changes of KCC2 in the nucleus accumbens. 74th Annual Meeting-College on Problems of Drug Dependence (California, 2012. 6. 9-14)

⑨Masukawa, D., Shibasaki, M., Mori, T., Ishii, K., Yamagishi, Y., Suzuki, T.:

Influence Of Chronic Treatment Of Zolpidem On Activation Of Dopaminergic System In Nucleus Accumbens. 16th Congress of International Society for Biomedical research on Alcoholism (札幌, 2012. 9. 12)

⑩Tsuyuki, T., Shibasaki, M., Takeda, K., Mori, T., Suzuki, T.: Chronic Ethanol Treatment Alters Morphine-Induced Rewarding Effect Through Mor Receptor-Mediated Functional Changes. 16th Congress of International Society for Biomedical research on Alcoholism (札幌, 2012. 9. 12)

⑪露木智久, 芝崎真裕, 安藤光史, 男澤杏美, 森友久, 鈴木勉: アルコール慢性処置のモルヒネ誘発報酬効果における GSK3 $\beta$  signal cascade の影響. 第127回日本薬理学会関東部会(東京, 2012. 10. 20)

⑫芝崎真裕, 森友久, 鈴木勉: アルコール依存症における脳機能変化の解析. 第22回神経行動薬理若手研究者の集い(福岡, 2013. 3. 20)

⑬増川太輝, 芝崎真裕, 森友久, 石井一典, 山岸ゆい, 鈴木勉: Zolpidem の慢性処置による morphine 誘発報酬効果への影響. 第86回日本薬理学会年会(福岡, 2013. 3. 21-23)

⑭ Kouji Andou, Masahiro Shibasaki, Tomohisa Tsuyuki, Ami Otokozawa, Tomohisa Mori, Tsutomu Suzuki: Chronic treatment of ethanol enhanced morphine-induced hyperlocomotion. 第86回日本薬理学会年会(福岡, 2013. 3. 21-23)

⑮今井敏雄, 芝崎真裕, 森友久, 鈴木勉: 薬物依存の研究(第473報): Methamphetamine 誘発自発運動促進作用に対する lipopolysaccharides の影響. 日本薬学会第133年会(横浜, 2013. 3. 27-30)

〔その他〕

ホームページ等

<http://polaris.hoshi.ac.jp/kyoshitsu/dokusei/home/Top.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

芝崎 真裕 (SHIBASAKI MASAHIRO)

研究者番号: 80412162