

令和 2 年 6 月 16 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08612

研究課題名(和文) 痛みによる情動変容における側坐核内ドパミン神経伝達の介在ニューロンによる調節機構

研究課題名(英文) Regulation of dopamine neurotransmission in the nucleus accumbens during emotional changes

研究代表者

井手 聡一郎 (IDE, Soichiro)

公益財団法人東京都医学総合研究所・精神行動医学研究分野・主席研究員

研究者番号：30389118

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：Gタンパク質活性型内向き整流性カリウムチャンネル(GIRKチャンネル)に遺伝子変異を有するweaver変異型マウスに着目した解析を行い、ヘテロ型変異マウスでは部分的に、ホモ型変異マウスでは完全に、メタンフェタミン誘発の場所嗜好性が消失していることを見出した。さらに、weaver変異型マウスではメタンフェタミン誘発の側坐核内ドパミン遊離が亢進されるものの、その程度は野生型として有意に低下していること、野生型マウスで見られるメタンフェタミン投与による神経活動興奮が、weaver変異型マウスでは側坐核内の尾側shell領域において消失していることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

痛みにより引き起こされる不安、嫌悪、抑うつなどの不快情動は、生活の質(QOL: Quality of life)を低下させ、精神疾患・情動障害の引き金ともなるため、情動的側面をも考慮した疼痛治療が求められている。本研究は、快・不快情動の両方向性に深く関与する側坐核において、快・不快情動の発現において側坐核内の領域特異的役割が存在することを示している。本研究成果は、精神疾患・情動障害の脳画像解析などによる診断や治療を行う上で、非常に有用な知見を提供すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We conducted an analysis focusing on weaver mutant mice that have a gene mutation in the G protein-activated inwardly-rectifying potassium channel (GIRK channel), and revealed that methamphetamine-induced reward was partially observed in heterozygous mutant mice and completely abolished in homozygous mutant mice. Furthermore, weaver mutant mice have enhanced methamphetamine-induced dopamine release in the nucleus accumbens, but its level is significantly reduced in wild-type mice. It was also revealed that the methamphetamine-induced neuronal activation was disappeared in the posterior shell region of the nucleus accumbens in weaver mutant mice.

研究分野：神経薬理学

キーワード：側坐核 ドパミン 快 不快 報酬 情動 依存 メタンフェタミン

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

がんをはじめとする多くの疾患に付随する過剰な痛みや慢性疼痛は、身体的・精神的に患者の QOL を著しく低下させるため、現在では治療すべき疾患の一つとして認識されはじめています。これまでに、侵害刺激が加わった場所や強さの認知に関与する痛みの身体的・感覚的側面に関しては、精力的な研究がなされ、その調節機構も明らかにされてきています。一方、痛みに伴う不安、嫌悪、抑うつなどの精神的・情動的側面に関しては、未だ不明瞭な点が多いのが現状です。痛みにより生成される不快情動は、精神疾患・情動障害の引き金ともなり、また、そのような精神状態が痛みをさらに悪化させるという悪循環を生じさせる。このことは、痛みの感覚的側面だけでなく情動的側面をも考慮した疼痛治療の必要性を示唆している。

側坐核は、中脳腹側被蓋野 (VTA) に起始細胞を持つドーパミン神経からの投射を受けており、快情動・正の強化・報酬系に深く関与し、快情動生成時には側坐核内でドーパミン遊離が増加することが広く知られている。我々は、慢性疼痛モデル動物において、報酬刺激による側坐核内ドーパミン遊離が、痛みの慢性化に伴い阻害されることを明らかとしている (Kato et al. (2016) *Neurosci. Lett.*, 629: 73-78, Minami et al. (2015) *Curr. Mol. Med.*, 15: 184-190)。一方で、側坐核は extended amygdala 領域からの直接・間接的な神経投射による調節を受けていることや、ストレスや痛みなどの不快情動を生成する刺激によっても、同様に側坐核内でドーパミン遊離が増加することも報告されている (Scott et al. (2006) *J. Neurosci.* 26:10789-95)。痛みによる側坐核内ドーパミン遊離の亢進に関しては、痛みの感覚的側面に対して負のフィードバックをかけている内因性痛覚制御機構の一部であることを示唆する報告があるものの、痛みやストレス負荷による側坐核内ドーパミン遊離変化のメカニズムや、痛みによる情動変容における側坐核内ドーパミン神経情報伝達の役割、快・不快情動発現時のドーパミン遊離の神経機構および機能の違いに関しては、未だ不明瞭な点が多く存在する。

### 2. 研究の目的

本研究では、側坐核領域に焦点をあて、快・不快刺激による情動変化における側坐核内での領域特異的ドーパミン神経情報伝達の神経機構および機能の違い役割を明らかにすることを目的として研究を行った。

### 3. 研究の方法

C3H/HeJ Jcl マウスを遺伝背景にした weaver 変異型マウス (自家繁殖) を使用した。動物は、室温が  $23 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 、明暗周期が 12 時間、さらに摂食・飲水が自由に行える室内環境の下で飼育した。なお、実験は全て「公益財団法人東京都医学総合研究所動物実験指針」に即して立案した研究計画について、各機関の動物実験倫理委員会の承認を得て研究を進め、「動物実験に関する日本薬理学会指針」を遵守して行った。

#### (1) 条件付け場所嗜好性試験 (CPP test)

条件付け場所嫌悪性試験 (CPP test) では、大きさの等しい 2 つのボックス (一方が白色、もう一方が黒色、 $175 \times 150 \times 175 \text{ mm}$ ) からなるシャトルボックスを使用し、照度は常に一定に保った (約 3,100 lux)。まず 1,2 日目 (habituation session) および 3 日目 (preconditioning session) は、マウスを 15 分間 (900 秒間) 装置内で自由に探索させ、各ボックスにおける滞在時間を計測し、3 日目の滞在時間を基準として薬物条件付けボックスを偏り (bias) が無いように割り振り drug-paired compartment と決定した。なお、滞在時間の計測はコンピュータにより自動で行った。3 日目に一方のボックスに 80% 以上 (720 秒以上) 滞在した個体、および 2 日目と 3 日目の間で滞在時間の差が 200 秒以上見られた個体は、この段階で除外した。続いて 4 - 7 日目 (conditioning session) は、ボックス間の往来が出来ない状態にして条件付けを行った。4 日目には、メタンフェタミン (4.0 mg/kg) もしくは生理食塩水を腹腔内投与し、直ちに 3 日目に決定した drug-paired compartment もしくは反対側のボックスに 50 分間閉じ込めた。5 日目には、4 日目とは異なる処置を行った後、4 日目とは逆側のボックスに 50 分間閉じ込めた。6 日目および 7 日目は、それぞれ 4 日目および 5 日目とそれぞれ同様の操作を繰り返して行った。8 日目 (postconditioning session) は再びマウスを 15 分間自由に探索させ、各ボックスにおける滞在時間を計測した。さらに 36 日目 (postconditioning session から 28 日目) に、再びマウスを 15 分間自由に探索させ、各ボックスにおける滞在時間を計測し、報酬記憶の消失を確認した (extinction session)。翌日 (37 日目: priming session)、低用量のメタンフェタミン (0.5 mg/kg) を腹腔内投与した 5 分後に、再びマウスを 15 分間自由に探索させ、各ボックスにおける滞在時間を計測し、再燃効果を検討した。なお、8 日目および 37 日目の drug-paired compartment 滞在時間から 3 日目の drug-paired compartment 滞在時間を引いた値を CPP score および Priming score と定義し、この値が正に大きいほど報酬効果および再燃効果が惹起されたものとして評価を行った。

#### (2) In vivo マイクロダイアリシス法

In vivo マイクロダイアリシスには、マイクロダイアリシス分析システム (株式会社エイコム) を用いた。麻酔下、マウスを脳定位固定装置に固定して頭部を露出させ、マイクロダイアリシス用透析プローブ (膜長 2.0 mm、膜外径 0.22 mm) を側坐核 (bregma から吻側に 0.8 - 1.54 mm、外側に 1.0 mm、頭蓋表面から深さ 5.0 mm) の位置に留まるように歯科用セメントで固定した。埋め込みから 24 時間後、プローブをマイクロシリンジポンプに接続し、リンゲル液 (145 mM  $\text{Na}^+$ , 3 mM  $\text{K}^+$ , 1.26 mM  $\text{Ca}^{2+}$ , 1 mM  $\text{Mg}^{2+}$ , and 152.5 mM  $\text{Cl}^-$ , pH 6.5) を流速 1.0  $\mu\text{l}/\text{min}$  で灌流した。なお、

灌流路にはフリームービングチューブおよび可動式アームに装着したシーベルを用い、実験中、マウスが自由にチャンバー（30×30×35 cm）内を行動できる状態で行った。ドパミンの分離には、分離カラム PP-ODS（φ4.6×30 mm）を装着した HTEC-500 型マイクロダイアリス分析システムを用いた。分離カラムはカラム恒温槽により 25°C に保った。移動相として 50 mg/L エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム二水和物、500 mg/L L-デカンスルホン酸ナトリウム、1% メタノールを含有する 0.1 M リン酸塩緩衝液（pH 5.5）を用いた。ドパミンはグラファイト電極（ECD-100）を装着した電気化学検出器により検出した。透析液はオートインジェクタ（EAS-20）により 10 分毎に自動的に注入し、クロマトグラムピークは解析ソフトウェアにより解析を行った。灌流を開始してから 3 時間経過後、細胞外ドパミン量が安定してから基礎遊離量（basal level）を測定し、その後メタンフェタミン（4.0 mg/kg）腹腔内投与を行って、細胞外ドパミン遊離量を測定した。

### （3）免疫組織化学的検討

マウスにメタンフェタミン（4.0 mg/kg）または生理食塩水を腹腔内投与し、すぐに CPP 装置の黒色または白色のボックスに 50 分間閉じ込めた。投与の 2 時間後、マウスをペントバルビタール過剰投与で深麻酔し、50 ml のリン酸緩衝生理食塩水（PBS）で経心臓的に灌流し、続いて 4% パラホルムアルデヒド/0.1 M リン酸緩衝液（pH 7.4）を灌流した。摘出脳は同じ固定液で一晩後固定した。固定後、脳を 20% スクロース/0.1 M リン酸緩衝液（pH 7.4）で 2 日間 4 浸漬後に -80 で凍結保存した。凍結脳から、HM550 クライオスタット（Thermo Fisher Scientific）を使用して連続切片（厚さ 16 μm）を作成した。切片を、5% ウシ血清アルブミン（BSA）を含む 0.3% Triton - PBS（PBS-T）で、室温で 1 時間インキュベートした後、c-Fos 一次抗体（1:5000、5% BSA を含む PBS-T で希釈）で 4-5 日間インキュベートした。PBS-T で 3 回洗浄した後、切片を Alexa 647 標識 2 次抗体と 5% BSA を含む PBS-T 中で室温 1 時間インキュベートし、PBS-T で 3 回洗浄した。次に、切片を Hoechst 33342（1:10000）/PBS で室温 5 分間インキュベートし、核染色を行った。Fos 陽性細胞の数は、20 倍の倍率で蛍光顕微鏡（BZ-X800、Keyence）を使用して観察した。薬物依存性との関連性に基づいて、後述の脳領域に関して Fos 免疫反応陽性細胞数を計測した：吻側 NAc（aNAc）core、aNAc shell（1.34 mm）、尾側 NAc（pNAc）core、pNAc shell（0.98 mm）、腹側被蓋領域（VTA; -3.16 mm）。BZ-X800 アナライザーを使用して Fos 陽性細胞を自動計数した。

## 4. 研究成果

### （1）Weaver 変異型マウスにおけるメタンフェタミン報酬効果の消失

野生型、ヘテロ型、およびホモ接合型 weaver 変異型マウスでメタンフェタミン誘発の CPP 試験を行った。メタンフェタミンは、野生型マウスの薬物条件付ボックスにおける滞在時間を大幅に増加させた（pre: 442.6 ± 35.2 秒、post: 562.2 ± 27.8 秒; p = 0.004、Paired t-test; 図 1a）。また、postconditioning session から 28 日目の extinction session においては、条件付け前（pre）と比較し、滞在時間に有意差は見られなかった（extinction: 504.2 ± 31.4 秒; p = 0.21）。さらに翌日の priming session においては、薬物条件付ボックスでの滞在時間の有意な増加が野生型マウスで見られた（priming: 638.9 ± 35.4 秒; p < 0.001; 図 1a）。ヘテロ型 weaver 変異型マウスは、条件付け前と比較して、条件付け後の薬物条件付ボックスでの滞在時間の増加傾向（pre: 454.3 ± 36.4 秒、post: 539.7 ± 48.9 秒; p = 0.15; 図 1a）および priming session における有意な増加（priming: 560.5 ± 62.4 秒; p = 0.034; 図 1a）を示した。一方、ホモ型 weaver 変異型マウスにおいては、いずれの試験でも、メタンフェタミン条件付ボックスにおける滞在時間に有意差は認められなかった（pre: 455.7 ± 26.0 秒、post: 416.6 ± 49.8 秒、priming: 484.5 ± 59.0 秒; 図 1a）。CPP スコアの一元配置分散分析において、ホモ型 weaver 変異型マウスと野生型マウスの間に有意な差が見られ（F<sub>2,30</sub> = 3.81、p =

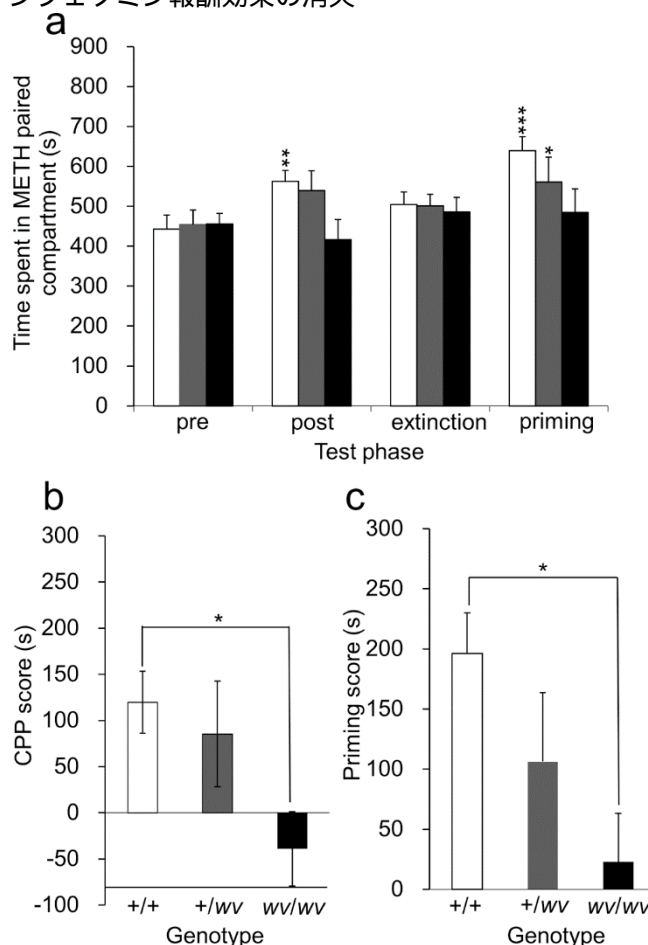


図 1 Weaver 変異型マウスにおけるメタンフェタミン（METH）誘発の報酬効果

0.034) メタンフェタミンによって誘発された報酬効果が、ホモ型 weaver 変異型マウスよりも野生型マウスで有意に高かったことが示された ( $p=0.040$ ; 図 1b)。また同様に、priming スコアの一元配置分散分析において、ホモ型 weaver 変異型マウスと野生型マウスの間に有意な差が見られ ( $F_{2,26} = 3.58$ ,  $p = 0.042$ )、ホモ型 weaver 変異型マウスで野生型マウスにおいて見られる再燃効果が消失していることが示された ( $p = 0.041$ ; 図 1c)。

### (2) Weaver 変異型マウスの NAc におけるメタンフェタミン誘発ドパミン遊離の減少

野生型マウスとホモ型 weaver 変異型マウスの NAc における、メタンフェタミン誘発ドパミン遊離に対する変化を、in vivo マイクロダイアリシスを用いて検討した。NAc における細胞外ドパミンの基礎遊離量は、野生型マウスで  $0.187 \pm 0.030$  ng / 10  $\mu$ l、ホモ型 weaver 変異型マウスで  $0.091 \pm 0.017$  ng / 10  $\mu$ l であり、有意に異なっていた ( $p = 0.018$ , Student's *t*-test)。メタンフェタミンは、野生型マウスの NAc におけるドパミン遊離を有意に増加させた (一元配置分散分析:  $F_{1,99,15,92} = 23.25$ ,  $p < 0.001$ ; 図 2a)。一方、weaver 変異型マウスの NAc においてもメタンフェタミン処置によりドパミン遊離は増加を示したが、増加の程度は野生型マウスと比較し穏やかであった (一元配置分散分析、 $F_{2,05,16,36} = 15.62$ ,  $p < 0.001$ ; 図 2a)。メタンフェタミン投与後 180 分間の累積ドパミン遊離量の変化を解析したところ、野生型マウスと weaver 変異型マウスは共に、生理食塩水処置群と比較してドパミン遊離が有意に増加したことが示された (野生型マウス、 $p < 0.001$ ; weaver 変異型マウス、 $p = 0.002$ )。一方、メタンフェタミン誘発のドパミン遊離増加は、weaver 変異型マウスにおいては野生型マウスと比較して有意に低かった ( $p = 0.047$ ; 図 2b)。

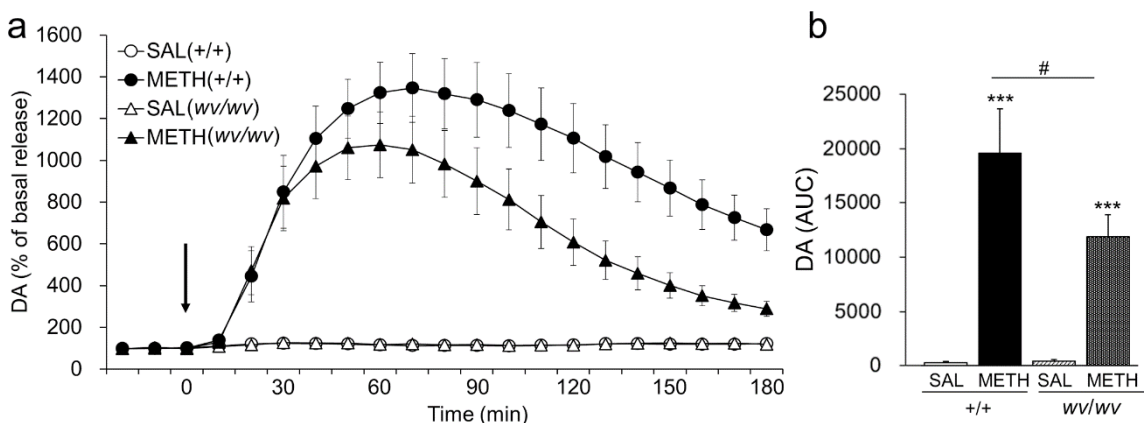


図 2 メタンフェタミン (METH) 誘発 NAc 内ドパミン遊離の変化

### (3) メタンフェタミン誘発 NAc 神経活性化の weaver 変異型マウスにおける領域特異的消失

免疫組織化学的手法を用いて、aNAc core、aNAc shell、pNAc core、pNAc shell、および VTA におけるメタンフェタミン誘発の神経細胞活性化を検討した。生理食塩水または METH (4.0 mg / kg, i.p.) 投与後の野生型およびホモ型 weaver 変異型マウスの pNAc shell における Fos 陽性神経細胞の代表的な写真を図 3a に示す。二元配置分散分析の結果、検討した脳領域の中で pNAc shell および VTA の Fos 陽性神経細胞数に有意な差があった (pNAc shell: 薬物  $\times$  遺伝子型相互作用、 $F_{1,16} = 65.54$ ,  $p < 0.001$ ; 薬物の主効果、 $F_{1,16} = 54.10$ ,  $p < 0.001$ ; 遺伝子型的主効果、 $F_{1,16} = 32.90$ ,  $p < 0.001$ ; VTA: 薬物  $\times$  遺伝子型相互作用、 $F_{1,16} = 3.14$ ,  $p = 0.096$ ; 薬物の主効果、 $F_{1,16} = 5.98$ ,  $p = 0.026$ ; 遺伝子型的主効果、 $F_{1,16} = 2.43$ ,  $p = 0.14$ )。一方、他の脳領域では有意な違いが見られなかった (図 3b-f)。野生型マウスの pNAc shell においては、メタンフェタミン処置により Fos 陽性細胞数は有意に増加していたが ( $p < 0.001$ )、weaver 変異型マウスにおいては増加が確認されず、野生型マウスと比較して有意に少なかった ( $p < 0.001$ )。

本研究では、weaver 変異型マウスにおいて、メタンフェタミン誘発 CPP が消失しており、さらにメタンフェタミン誘発の細胞外ドパミン遊離亢進が低下していることが明らかになった。また、野生型マウスにおいて見られるメタンフェタミン処置後の pNAc shell における Fos 発現亢進は、weaver 変異型マウスにおいて見られないことを明らかにした。これらの結果は、GIRK2 サブユニット変異による GIRK チャンネルの機能低下による直接的または間接的な影響を介して発生する pNAc shell 領域の神経活動異常が、weaver 変異型マウスにおけるメタンフェタミン誘発の報酬効果消失に関与していることを示唆している。我々のこれまでの研究から、aNAc shell において痛み刺激によりドパミン遊離が亢進することが示されており、側坐核の吻側領域が負の情動発現に、尾側領域が正の情動発現に関わるという領域特異性が存在する可能性が示唆される。側坐核内介在ニューロンは、これら機能の調節を担っていることが想定され、その詳細を明らかにすることで、痛みの感覚的側面だけでなく情動的側面をも考慮した疼痛治療に寄与する知見が得られると考えられる。

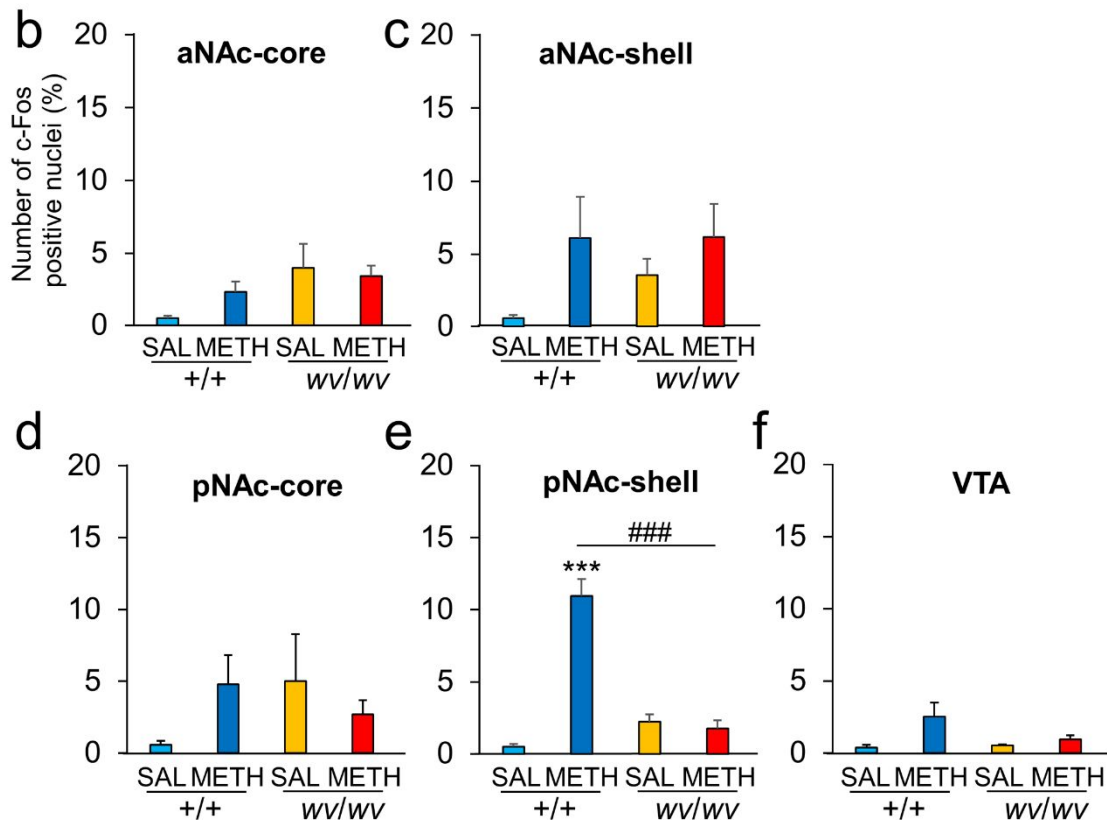
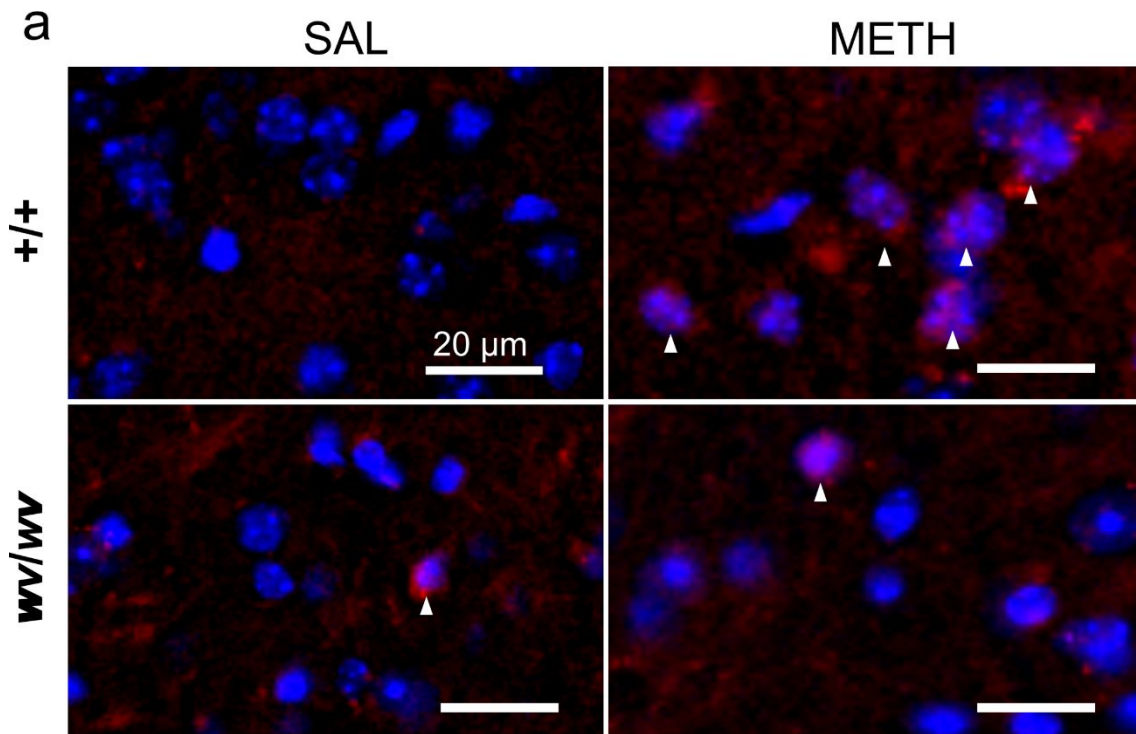


図3 メタンフェタミン誘発神経活性化の領域特異性

図3a 青色：神経核、赤色：c-Fos、矢頭：c-Fos 陽性細胞

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ide Soichiro, Ikekubo Yuiko, Mishina Masayoshi, Hashimoto Kenji, Ikeda Kazutaka	4. 巻 22
2. 論文標題 Cognitive Impairment That Is Induced by (R)-Ketamine Is Abolished in NMDA GluN2D Receptor Subunit Knockout Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Neuropsychopharmacology	6. 最初と最後の頁 449 ~ 452
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ijnp/pyz025	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 -
1. 著者名 Ide Soichiro, Yamamoto Ryuta, Suzuki Hacchi, Takeda Hiroshi, Minami Masabumi	4. 巻 38
2. 論文標題 Roles of noradrenergic transmission within the ventral part of the bed nucleus of the stria terminalis in bidirectional brain-intestine interactions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 182 ~ 188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12032	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 -
1. 著者名 Ide Soichiro, Ikeda Kazutaka	4. 巻 84
2. 論文標題 Mechanisms of the Antidepressant Effects of Ketamine Enantiomers and Their Metabolites	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biological Psychiatry	6. 最初と最後の頁 551 ~ 552
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopsych.2018.07.018	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 -
1. 著者名 Ide Soichiro, Ikekubo Yuiko, Hua Jennifer, Takamatsu Yukio, Uhl George R., Sora Ichiro, Ikeda Kazutaka	4. 巻 38
2. 論文標題 Reward-enhancing effect of methylphenidate is abolished in dopamine transporter knockout mice: A model of attention-deficit/hyperactivity disorder	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 149 ~ 153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12020	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 -

1. 著者名 Asaoka Yuta, Kato Takahiro, Ide Soichiro, Amano Taiju, Minami Masabumi	4. 巻 668
2. 論文標題 Pregabalin induces conditioned place preference in the rat during the early, but not late, stage of neuropathic pain	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurosci Lett.	6. 最初と最後の頁 133 ~ 137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2018.01.029	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 -

1. 著者名 Tachikawa Masanori, Yashiki Ayane, Akanuma Shin-ichi, Matsukawa Haruka, Ide Soichiro, Minami Masabumi, Hosoya Ken-ichi	4. 巻 113
2. 論文標題 Astrocytic -aminobutyric acid (GABA) transporters mediate guanidinoacetate transport in rat brain	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurochem Int.	6. 最初と最後の頁 1 ~ 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2017.11.013	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 -

1. 著者名 Maruyama Chikashi, Deyama Satoshi, Nagano Yusuke, Ide Soichiro, Kaneda Katsuyuki, Yoshioka Mitsuhiro, Minami Masabumi	4. 巻 47
2. 論文標題 Suppressive effects of morphine injected into the ventral bed nucleus of the stria terminalis on the affective, but not sensory, component of pain in rats	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Eur J Neurosci.	6. 最初と最後の頁 40 ~ 47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ejn.13776	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 -

1. 著者名 Minami Saki, Satoyoshi Hiroshi, Ide Soichiro, Inoue Takeshi, Yoshioka Mitsuhiro, Minami Masabumi	4. 巻 650
2. 論文標題 Suppression of reward-induced dopamine release in the nucleus accumbens in animal models of depression: Differential responses to drug treatment	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurosci Lett.	6. 最初と最後の頁 72 ~ 76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2017.04.028	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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 井手聡一郎, 池窪結子, 橋本謙二, 三品昌美, 池田和隆
2. 発表標題 NMDA受容体GluN2Dサブユニット欠損マウスにおける(R)-ケタミンの持続的抗うつ効果ならびに認知機能阻害効果の消失
3. 学会等名 第28回日本臨床精神神経薬理学会・第48回日本神経精神薬理学会 合同年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ide S, Ikekubo Y, Mishina M, Hashimoto K, Ikeda K
2. 発表標題 Role of NMDA receptor GluN2D subunit in the antidepressant effects and the cognitive impairment effects on enantiomers of ketamine
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ide S, Ikekubo Y, Mishina M, Hashimoto K, Ikeda K
2. 発表標題 The long-lasting antidepressant effects and the cognitive impairment effects of (R)-ketamine are abolished in NMDA receptor GluN2D subunit knockout mice
3. 学会等名 31st CINP World Congress, Vienna, Austria (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池窪結子, 井手聡一郎, 高松幸雄, 池田和隆
2. 発表標題 Weaver変異型マウスにおける methamphetamineの報酬効果消失
3. 学会等名 第39回日本生物学的精神医学会・第47回日本神経精神薬理学会 合同年会
4. 発表年 2017年



〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

公益財団法人 東京都医学総合研究所 精神行動医学研究分野 依存性薬物プロジェクト ホームページ  
<http://www.igakuken.or.jp/abuse/>

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
--	---------------------------	-----------------------	----