

平成22年 5月10日現在

研究種目：基盤研究 (C)  
 研究期間：2007～2009  
 課題番号：19592319  
 研究課題名 (和文) 麻薬性鎮痛薬および鎮痛補助薬が側坐核カテコラミン神経活動に及ぼす効果  
 研究課題名 (英文) Effects of opioids and supplementary analgesics on the accumbal catecholaminergic activity  
 研究代表者  
 高田 耕司 (TAKADA KOJI)  
 日本大学・歯学部・専任講師  
 研究者番号：00216657

研究成果の概要 (和文)：オピオイド系薬物の報酬効果はその発現機構の詳細は不明だが、側坐核へ投射する中枢ドパミン神経の機能亢進が関与することがラットを用いた行動学的研究から示唆されている。そこで申請者らは側坐核のドパミン遊離亢進機構について、無麻酔非拘束ラットを用い *in vivo* 脳微小透析法により検討した。また、ノルアドレナリンとドパミンの側坐核における相互作用と、線条体において細胞外へ遊離したドパミンの細胞内由来についても検討を加えた。

研究成果の概要 (英文)：Dopaminergic neurons, which arise in the ventral tegmental area terminate among others in the nucleus accumbens. The detailed mechanisms of rewarding effects of opioids remain unclear, but the pharmaco-behavioural studies suggest that enhance of accumbal dopaminergic activity plays a significant role. Therefore, in the present study, we investigated the mechanisms of the increase of accumbal dopamine efflux in freely moving rats, using the *in vivo* brain microdialysis technique. We also studied the noradrenaline-dopamine interaction in the nucleus accumbens and the intracellular origin of extracellularly released striatal dopamine.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：歯科麻酔学

科研費の分科・細目：外科系歯学

キーワード：カテコラミン, 大脳基底核, 麻薬性鎮痛薬, 鎮痛補助薬, 口腔ジスキネジア

1. 研究開始当初の背景

側坐核は、中脳腹側被蓋野に起始核をもつ中脳辺縁系ドパミン (DA) 神経の主たる投射部位である。また、側坐核は DA 神経のみならず青斑核などからのノルアドレナリン (NA) 神経の投射先のひとつでもある。

麻薬性鎮痛薬は手術後疼痛や癌性疼痛の

緩和の目的で用いられているが、代表的な麻薬性鎮痛薬のモルヒネの示す強い精神依存の形成には中脳腹側被蓋野より側坐核へ投射する中脳辺縁系 DA 神経機能の亢進が関与するものと想定されている (Narita et al., Pharmacol. Ther., 2001)。これまで、この中脳辺縁系 DA 神経の機能亢進には中脳腹側被蓋

野に分布する  $\mu$  受容体の活性化の重要性が指摘されていたが、側坐核に分布している  $\mu$  受容体の活性化が同部位の DA 神経活動に及ぼす効果は明らかでなかった。細胞外 DA 遊離は DA 神経活動の直接的な指標のひとつであるが、申請者らは  $\mu$  受容体アゴニストの側坐核への局所灌流投与が同部位の細胞外 DA 量に及ぼす効果について、ラットを用いて *in vivo* 脳微小透析法により検討を行ったところ、 $\mu$  受容体アゴニストのフェンタニルは、中脳腹側被蓋野のみならず側坐核への直接灌流投与でも側坐核における細胞外 DA 量を増加することを明らかにしてきた (Yoshida et al., *Neuroscience*, 1999)。さらに申請者らは、 $\mu$  受容体の内因性アゴニスト候補物質のエンドモルフィン (EM) -1 も側坐核に灌流投与すると同部位の細胞外 DA 量の増加を惹き起こすことも報告してきた (Okutsu et al., *Neuropsychopharmacol.*, 2006)。これらの報告は、側坐核の  $\mu$  受容体刺激は同部位の DA 神経活動を促進することを示唆するものである。

一方、高齢者では舌の突出を伴う顎顔面の異常な不随意運動の口腔ジスキネジアがしばしば見られる。口腔ジスキネジアは抗パーキンソン病薬の反復投与などの中枢 DA 神経活性化を狙った薬物療法の副作用としても起こることから、口腔ジスキネジア発症に関する研究は、この薬物の主たる作用部位と推測される大脳基底核へ投射する黒質-線条体系 DA 神経に焦点を当てて進められてきた。しかし、臨床上、黒質-線条体 DA 神経の機能障害によるパーキンソン病の治療のため脳内の DA 神経活性を高める薬物を投与すると、パーキンソン病症状が改善する以前に口腔ジスキネジアが発症することも知られている。このことから大脳基底核以外の DA 神経の過活動の結果、口腔ジスキネジアが発症する可能性が考えられる。実際に申請者らのグループでは側坐核の DA 神経機能亢進がラットに口腔ジスキネジア様の顎運動を惹き起こすことを報告している (Cools et al., *Eur J. Pharmacol.*, 1995)。

## 2. 研究の目的

実験動物を用いた基礎的な研究の結果に基づき、側坐核の DA 神経の亢進は麻薬性鎮痛薬の依存性発現に関わること、また、口腔ジスキネジア様の顎口腔領域の異常な不随意運動の誘因となることがそれぞれ想定されている。しかしながら、*in vivo* の条件下における側坐核の DA 神経活動の亢進メカニズムの詳細は明らかでない。そこで本研究はラットの側坐核の細胞外 DA 遊離を DA 神経活動の指標とし、*in vivo* における側坐核の DA 神経活動促進機構を明らかにするため *in vivo* 脳微小透析法による検討を行った。

まず、側坐核の DA 神経への入力が想定されている GABA 神経による抑制性制御の抑制 (脱抑制) による DA 神経の活動亢進機構について GABA 受容体サブタイプの面から検討を加えた。 $\mu$  受容体刺激が惹起する DA 神経の亢進には GABA 神経の抑制が関与することが知られているので、つぎに、内因性  $\mu$  受容体アゴニスト候補物質の EM 類の示す側坐核 DA 遊離促進のメカニズムを同部位に分布する GABA 受容体サブタイプの役割の面から解明を試みた。また、側坐核 DA 神経制御に関与することが指摘されていながら、それ自体の制御機構の詳細が明らかでない側坐核の NA 神経について、細胞外 NA 遊離調節におけるアドレナリン受容体サブタイプの役割の面から検討した。

一方、DA 受容体サブタイプの機能の検索に広く用いられているベンザゼピン系  $D_1$  受容体アゴニストの SKF38393 は、ラットの線条体背側部へ局所投与すると、dexamphetamine と似たメカニズムで  $D_1$  受容体を介さずに同部位の細胞外 DA 量を増加する (Tomiyama et al., 1995)。Dexamphetamine は、神経終末のシナプス小胞のみならず細胞質からの DA 遊離も惹起するが、この SKF38393 処置により誘発された DA の細胞内由来は明らかでない。そこで、この SKF38393 の線条体背側部への投与が誘発した同部位の DA 遊離が、シナプス小胞と細胞質のいずれを由来としているかについて検討を行った。

## 3. 研究の方法

(1) ガイドカニューレの植立手術：実験には Sprague-Dawley 系雄性ラット (体重約 200 g) を用いた。ペントバルビタール (50 mg/kg i.p.) による全身麻酔を施したラットを脳定位固定装置に固定し、微小透析プローブ固定用ガイドカニューレをマニピュレーターで側坐核に植立した。

(2) 脳微小透析実験：前述の小手術より 7~10 日後、ラットが実験ケージ内を自由に動きまわられる条件下で脳微小透析実験を行った。まず、ラットを徒手で軽く保持して脳微小透析プローブをガイドカニューレに装着固定し、テフロンチューブを接続した。つぎに、ラットは 35×35×35 (cm) のアクリル製観察ケージ内に静かに収容し、脳微小透析プローブへ改良リンゲル液をインフュージョンポンプにより 1~2  $\mu$ l/分で灌流して、透析膜を介して細胞外液をサンプルとして持続的に回収した。このサンプルはオートインジェクターを用いて、高速液体クロマトグラフに 5 または 20 分毎に注入し、電気化学検出器でサンプル中の DA または NA を定量した。

(3) 薬物の局所投与：脳微小透析プローブ装着4時間以上が経過し、サンプル中のDAまたはNA量が一定になったことを確認後、薬物を灌流液に溶解し逆透析による側坐核への局所灌流投与を行い、DAまたはNA量の変化を4時間にわたり観察した。側坐核ではなく線条体背側部を対象とした一部の実験では、薬物投与用の微小ニードルを透析膜表面に備えた脳微小透析プローブを用い、この微小ニードルを介した薬物の線条体への局所投与を行ってDA量の変化を3時間にわたり観察した。脳微小透析プローブの植立位置は、脳微小透析実験終了後に作成した厚さ50  $\mu\text{m}$  の脳の連続切片で確認した。

本研究プロジェクトにおけるすべての実験は、日本大学歯学部動物実験委員会の承認の下、動物実験指針に従って行い、実験動物の苦痛軽減および使用動物の低減に努めた。

#### 4. 研究成果

(1) Endomorphin 類誘発側坐核 DA 遊離において GABA 受容体サブタイプが果たす役割

内因性  $\mu$  受容体アゴニスト候補物質の endomorphin (EM) -1 と EM-2 は、ラットの側坐核に灌流投与すると、いずれも同部位の DA 遊離を促進する。 $\mu$  受容体アゴニストによる中枢 DA 神経活性化は、 $\mu$  受容体刺激を介した GABA 神経機能の脱抑制によることが示唆されているが、EM 類が惹起した側坐核 DA 遊離における同部位の GABA 受容体サブタイプの関与の詳細は明らかでない。本研究では EM-1 と EM-2 それぞれの灌流投与で誘発される側坐核 DA 遊離における同部位の GABA 受容体サブタイプの役割を明らかにする目的で、無麻酔非拘束ラットを用い、*in vivo* 脳微小透析法にて検討を行った。

すなわち、側坐核の基礎 DA 遊離と、EM-1 および EM-2 誘発 DA 遊離に対して、GABA<sub>A</sub> 受容体系薬物（アゴニストの muscimol とアンタゴニストの bicuculline）および GABA<sub>B</sub> 受容体系薬物（アゴニストの baclofen とアンタゴニストの 2-hydroxysaclofen）の局所灌流投与の効果をそれぞれ検討した。

DA 遊離の測定には、側坐核に挿入した脳微小透析プローブを介して回収した細胞外液中の DA を、電気化学検出器を組み合わせた高速液体クロマトグラフにて分離定量した。薬物はいずれも灌流液中に溶解し、脳微小透析プローブを介した逆透析で側坐核に局所灌流投与した。

その結果、GABA<sub>A</sub> 受容体系薬物を用いた研究より、

① GABA<sub>A</sub> 受容体のアゴニスト (muscimol; 2,500 pmol) とアンタゴニスト (bicuculline; 5

および 10 nmol) は、共に基礎 DA 遊離を増大させた。

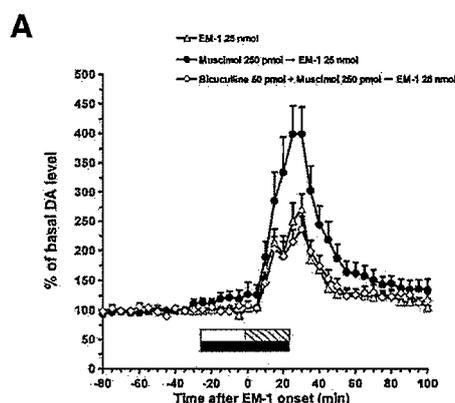
② Muscimol (2,500 pmol) 誘発 DA 遊離の増大は bicuculline (50 pmol) により拮抗されることが明らかとなった。

③ EM-1 誘発 DA 遊離は muscimol (250 pmol) により促進されたが、bicuculline (50 または 500 pmol) による影響は受けなかった。

④ Muscimol (250 pmol) による EM-1 誘発 DA 遊離の促進は、bicuculline (50 pmol) の併用によって拮抗された (下図 A)。

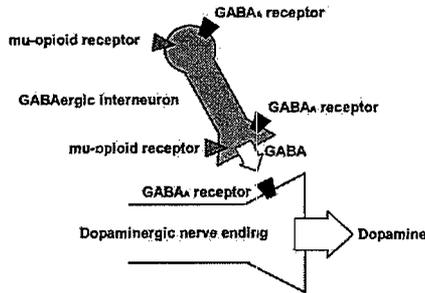
⑤ Muscimol および bicuculline は、いずれも EM-2 (25 nmol) が誘発した DA 遊離に影響を与えなかった。

Muscimol と bicuculline とが、いずれも基礎 DA 遊離を増大させたことから、これらの薬物はそれぞれ異なる部位に作用した可能性が考えられた。すなわち、muscimol は、DA 神経を抑制する GABA 性介在神経上の GABA<sub>A</sub> 受容体に作用して DA 神経活動を脱抑制するのに対し、bicuculline は、DA 神経上の GABA<sub>A</sub> 受容体に直接作用して DA 神経に対する抑制を解除することが示唆された。また、GABA<sub>A</sub> 受容体のアゴニストは EM-1 の効果を促進させたが、アンタゴニストではそのような効果は認められなかったことから、DA 神経終末に局在する GABA<sub>A</sub> 受容体に対する EM-1 の効果は限度近くに達しており、いわゆる床効果を誘発していた可能性が示された (次頁図 B)。さらに、EM-2 (25 nmol) が誘発した DA 遊離に対して muscimol と bicuculline は、いずれも著明な影響を与えなかったことから、EM-2 は EM-1 とは異なるメカニズムで側坐核の DA 遊離を促進することが示された。



Effects of the infusion of bicuculline (50 pmol) on the increase in accumbal dopamine (DA) efflux induced by the co-administration of 250 pmol muscimol and 25 nmol endomorphin-1 (EM-1;  $n=6$ , open diamonds). The data are expressed as the mean of change in 5 min observation periods after onset of endomorphin-1 infusion. Vertical bars indicate S.E.M. The filled bar above the abscissa indicates the period of bicuculline perfusion (50 min) that commenced 25 min before onset of endomorphin-1 infusion. The open bar indicates the period of infusion of muscimol (25 min) that commenced 25 min before onset of endomorphin-1 infusion. The hatched bar above the abscissa indicates the period of endomorphin-1 perfusion (25 min).

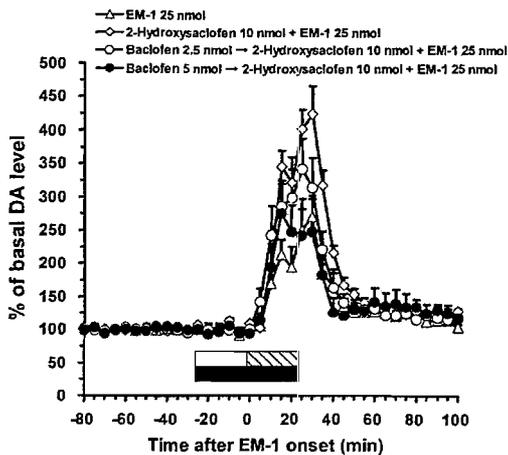
B



A model indicating how GABA-ergic interneuron and dopaminergic neuron (dopaminergic nerve ending) interact by mediating GABA<sub>A</sub> as well as mu-opioid receptors in the nucleus accumbens. The glial cells which may contribute to the regulation of extracellular neurotransmitter levels are not included. The arrows are indicating the GABA and dopamine release from the nerve endings.

一方、GABA<sub>B</sub>受容体系薬物を用いた研究から以下の結果を得た。

- ⑥ GABA<sub>B</sub>受容体アンタゴニストの2-hydroxysaclofen (100 および 500 nmol) が基礎 DA 遊離を増大した。
- ⑦ GABA<sub>B</sub>受容体アゴニストの baclofen (2.5 および 5 nmol) は、基礎 DA 遊離に影響を与えなかった。
- ⑧ 基礎 DA 遊離に影響を与えない量の2-hydroxysaclofen (1 および 10 nmol) は、EM-1 (25 nmol) 誘発 DA 遊離を促進させた。
- ⑨ Baclofen (2.5 および 5 nmol) は、EM-1 (25 nmol) 誘発 DA 遊離には影響を与えなかったものの、2-hydroxysaclofen (1 および 10 nmol) による EM-1 (25 nmol) 誘発 DA 遊離の促進効果を抑制した (下図)。
- ⑩ 2-Hydroxysaclofen (10 nmol) および baclofen (5 nmol) は、いずれも EM-2 (25 nmol) が誘発した DA 遊離に影響を与えなかった。



Effects of the infusion of baclofen (2.5 nmol; n=8; open circles, 5 nmol; n=6; closed circles) on the increase in accumbal dopamine (DA) efflux induced by the co-administration of 10 nmol 2-hydroxysaclofen and 25 nmol endomorphin-1 (EM-1; n=5, open diamonds). The data are expressed as the mean of change in 5 min observation periods after onset of endomorphin-1 infusion. Vertical bars indicate S.E.M. The filled bar above the abscissa indicates the period of 2-hydroxysaclofen perfusion (50 min) that commenced 25 min before onset of endomorphin-1 infusion. The open bar indicates the period of infusion of baclofen (25 min) that commenced 25 min before onset of endomorphin-1 infusion. The hatched bar above the abscissa indicates the period of endomorphin-1 perfusion (25 min).

これらの結果から、側坐核の GABA<sub>B</sub> 受容体は基礎 DA 遊離および EM-1 誘発 DA 遊離の制御において抑制的な役割を果たすことが示唆された。また、2-hydroxysaclofen と baclofen のいずれもが EM-2 (25 nmol) 誘発 DA 遊離に影響を与えなかったことから、GABA<sub>B</sub> 受容体の関与についての本実験からも、EM-2 は EM-1 とは異なる機構で側坐核の DA 遊離を促進することが示された。

以上の GABA<sub>A</sub> 受容体系薬物および GABA<sub>B</sub> 受容体系薬物を用いた研究の結果より、EM-1 は側坐核に灌流投与すると、DA 神経終末に存在する GABA<sub>A</sub> 受容体に対する GABA 入力 of 著明な減少を介して、同部位の DA 遊離を誘発する可能性が示された。また、この EM-1 誘発側坐核 DA 遊離の制御において、側坐核の GABA<sub>B</sub> 受容体は抑制的な役割を果たすことが示唆された。さらに、側坐核への EM-2 の灌流投与は、EM-1 の場合とは異なり、GABA 受容体を介さずに同部位の DA 遊離を増大させることが示唆された。

#### (2) Reboxetine 誘発側坐核 DA 遊離において β 受容体が果たす役割に関する研究

青斑核などからの NA 神経は、中脳辺縁系 DA 神経の投射する側坐核へ入力する。側坐核の NA 神経と DA 神経の間には密接な機能的相互関係があり、この領域に分布する β 受容体の作動薬による活性化は同部位の DA 遊離を増加する。一方、NA 取り込み阻害薬は細胞外間隙において NA のみならず DA も増加するが、その発現機構として NA 取り込み機構を介した DA の細胞内移行の阻害の関与が示唆されている。しかし、NA 取り込み阻害薬の示す DA 遊離促進作用へ細胞外 NA 量の増加による β 受容体の刺激が関わるか否かについては明らかでない。そこで本研究では、選択的 β 受容体遮断薬の propranolol を用いて、この薬物が選択的 NA 取り込み阻害薬の reboxetine の示す側坐核の DA 遊離促進効果を抑制するか否かについて検討した。

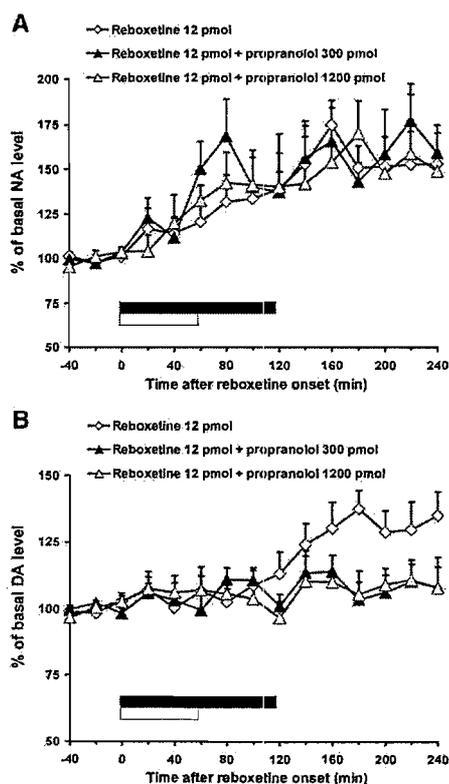
実験には無麻酔非拘束ラットを用い、側坐核から脳微小透析プローブを介して回収した細胞外液中の NA および DA は HPLC-ECD 法で分離・定量した。薬物はいずれも灌流液中に溶解し、脳微小透析プローブを介した逆透析で側坐核に局所灌流投与した。

Propranolol は、側坐核の β 受容体の作動薬による活性化が誘発する同部位の DA 遊離の亢進を抑制する用量を用いた。

その結果、

- ① 側坐核の基礎 NA および DA 遊離はいずれも、reboxetine (1.2, 12 pmol) の灌流投与により増大した。
- ② Propranolol (300, 1200 pmol) の灌流投与

は、基礎 NA 遊離、基礎 DA 遊離、reboxetine 誘発 NA 遊離にはいずれも著明な影響を与えなかったが、reboxetine が誘発した DA 遊離の増大を強く抑制した（下図 A, B）。



(A) Effects of a 60 min-infusion of l-propranolol [propranolol; 300 pmol (n=9; closed triangles) and 1200 pmol (n=7; opened triangles)] on a 120 min-infusion of reboxetine (12 pmol)-induced increase in noradrenaline (NA) level in the nucleus accumbens (n=6; opened diamonds). The data are expressed as the mean change in 20 min observation periods after onset of a 120 min-infusion of reboxetine (12 pmol). Vertical bars indicate S.E.M. The filled bar above the abscissa indicates the period of reboxetine perfusion. The opened bar indicates the period of infusion of l-propranolol. (B) Effects of a 60 min-infusion of l-propranolol [propranolol; 300 pmol (n=9; closed triangles) and 1200 pmol (n=7; opened triangles)] on a 120 min-infusion of reboxetine (12 pmol)-induced increase in dopamine (DA) level in the nucleus accumbens (n=6; opened diamonds). The data are expressed as the mean change in 20 min observation periods after onset of a 120 min-infusion of reboxetine (12 pmol). Vertical bars indicate S.E.M. The filled bar above the abscissa indicates the period of reboxetine perfusion. The opened bar indicates the period of infusion of l-propranolol.

以上の結果から reboxetine が誘発した側坐核の DA 遊離亢進には、同部位において増加した細胞外 NA による  $\beta$  受容体の活性化が関わる可能性が示された。

### (3) ベンザゼピン系 $D_1$ 受容体アゴニストの SKF38393 の線条体背側部への局所投与が誘発する細胞外 DA 遊離の由来に関する研究

我々はシナプス小胞内 DA 枯渇薬の reserpine と DA 合成律速酵素阻害薬の  $\alpha$ -methyl-p-tyrosine ( $\alpha$ -MPT) を用いた研究から、覚醒アミンの dexamphetamine は、線条体の DA 神経終末のシナプス小胞のみならず細胞質からも DA を細胞外へ放出することを報告している (Watanabe et al., 2005)。ベンザゼピン系  $D_1$  受容体アゴニストの SKF38393 はラ

ットの線条体背側部へ局所投与すると、dexamphetamine と類似した神経活動非依存性の機構により同部位の DA の放出を促進するが、この DA はシナプス小胞と細胞質のいずれを由来とするかは明らかでない。そこで、無麻酔非拘束ラットの線条体背側部への SKF38393 の局所投与が誘発した DA 放出におけるシナプス小胞と細胞質の DA プールの役割について、reserpine と  $\alpha$ -MPT を用いて *in vivo* 脳微小透析法により検討した。その結果、① Reserpine (5 mg/kg, 24 時間前) または  $\alpha$ -MPT (250 mg/kg, 2 時間前) の全身投与の結果、線条体背側部への SKF38393 の局所注入 (1.5  $\mu$ g/0.5  $\mu$ l) が誘発した同部位の DA 放出は、reserpine により約 82% が、 $\alpha$ -MPT により約 62% がそれぞれ抑制され、これら reserpine と  $\alpha$ -MPT の抑制効果の合計は 100% を超える約 144% に達した (下表)。② 細胞内 DA を枯渇させるため reserpine と  $\alpha$ -MPT を併用投与しても、SKF38393 誘発 DA 放出は約 86% までしか抑制できなかった (下表)。

Summary of the dopamine efflux of baseline in the striatum (control) and SKF38393 (1.5  $\mu$ g/0.5  $\mu$ l) injected rats without or with pretreatment by reserpine (5 mg/kg i.p., 24 h before intrastriatal injection of the drug), alpha-methyl-para-tyrosine (250 mg/kg i.p., 2 h before intrastriatal injection of the drug) or both.

	Without pretreatment	With pretreatment		
		Reserpine	Alpha-methyl-para-tyrosine	Reserpine and Alpha-methyl-para-tyrosine
Control rats	5.0 $\pm$ 0.36 (100%; n=25)	0.8 $\pm$ 0.20 (17.7%; n=7)	2.1 $\pm$ 0.47 (44.7%; n=6)	0.4 $\pm$ 0.10 (7.5%; n=5)
SKF38393-treated rats	84.0 $\pm$ 12.03 (100%; n=7)	14.8 $\pm$ 7.48 (17.6%; n=7)	32.3 $\pm$ 8.64 (38.5%; n=6)	11.8 $\pm$ 7.32 (14.0%; n=5)

The data were expressed as means  $\pm$  S.E.M. of dopamine level (pg)/20 min sample and corrected for the SKF38393-induced contamination, where appropriate.

以上の結果から、ラットの線条体背側部への SKF38393 の局所投与は、同部位のシナプス小胞と細胞質の両方から DA を放出することが示された。また、この SKF38393 処置は細胞内の DA のシナプス小胞と細胞質の間の移動を誘発すること、さらに細胞外 DA の細胞内への取込み機構を阻害することがそれぞれ示唆された。

## 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 5 件)

- ① Saigusa T, Aono Y, Sekino R, Uchida T, Takada K, Oi Y, Koshikawa N, Cools A R. Contribution of vesicular and cytosolic dopamine to the increased striatal dopamine efflux elicited by intrastriatal injection of SKF38393. *Eur J Pharmacol*, 2009, 624: 169-174. 査読有
- ② 三枝 禎, 青野悠里, 越川憲明, 側坐核のドーパミン放出と GABA<sub>A</sub> 受容体アゴニスト, アンタゴニスト. *生体の科学*, 2009, 60: 420-421. (依頼原稿) 査読無
- ③ Mizoguchi N, Saigusa T, Aono Y, Sekino R, Takada K, Oi Y, Ueda K, Koshikawa N, Cools A R. The reboxetine-induced increase of accumbal dopamine efflux is inhibited by l-propranolol: a microdialysis study with freely moving rats. *Eur J Pharmacol*, 2008, 601: 94-98. 査読有
- ④ Saigusa T, Aono Y, Mizoguchi N, Iwakami T, Takada K, Oi Y, Ueda K, Koshikawa N, Cools A R. Role of GABA<sub>B</sub> receptors in the endomorphin-1-, but not endomorphin-2-, induced dopamine efflux in the nucleus accumbens of freely moving rats. *Eur J Pharmacol*, 2008, 581: 276-282. 査読有
- ⑤ Aono Y, Saigusa T, Mizoguchi N, Iwakami T, Takada K, Gionhaku N, Oi Y, Ueda K, Koshikawa N, Cools A R. Role of GABA<sub>A</sub> receptors in the endomorphin-1-, but not endomorphin-2-, induced dopamine efflux in the nucleus accumbens of freely moving rats. *Eur J Pharmacol*, 2008, 580: 87-94. 査読有

[学会発表] (計 7 件)

- ① 関野麗子, 青野悠里, 三枝 禎, 大井良之, 越川憲明, Allylglycine のラット側坐核ドーパミン遊離促進効果における GABA<sub>B</sub> 受容体の役割. 2009 年 7 月 11 日, 第 120 回日本薬理学会関東部会, 東京医科歯科大学 / 5 号館講堂, 東京都文京区
- ② 三枝 禎, 青野悠里, 関野麗子, ノルアドレナリン再取り込み阻害薬の示すラットの側坐核ドーパミン遊離促進作用へ  $\beta$  受容体拮抗薬が及ぼす効果. 2009 年 6 月 6-7 日, 第 1 回日本心身医学 5 学会合同集会第 24 回日本歯科心身医学会総会・学術大会, 東京国際フォーラム, 東京都千代田区
- ③ 関野麗子, 青野悠里, 三枝 禎, 大井良之, 越川憲明, ラットの allylglycine 誘発側坐核ドーパミン遊離亢進における GABA<sub>B</sub> 受容体の役割. 2009 年 5 月 16 日, 第 61 回日本大学歯学会総会・学術大会, 日本大学歯学部, 東京都千代田区
- ④ 青野悠里, 三枝 禎, 関野麗子, Cools A.

R., 越川憲明, ラットの側坐核における reboxetine 誘発ノルアドレナリンおよびドーパミン遊離亢進へ l-propranolol が及ぼす効果. 2009 年 3 月 16-18 日, 第 82 回日本薬理学会年会, パシフィコ横浜, 神奈川県横浜市

⑤ 青野悠里, 三枝 禎, 石毛久美子, 富山勝則, Rausch W-D, Waddington J. L., Cools A. R., 伊藤芳久, 越川憲明, ラットの側坐核ノルアドレナリン遊離制御における  $\alpha$  受容体の役割. 2007 年 3 月 17-19 日, 第 81 回日本薬理学会年会, パシフィコ横浜, 神奈川県横浜市

⑥ Mizoguchi N, Saigusa T, Aono Y, Iwakami T, Ueda K, Koshikawa N and Cools AR, Effects of a GABA<sub>A</sub> receptor agonist and antagonist on the endomorphin-1- and endomorphin-2-induced dopamine efflux in the nucleus accumbens of freely moving rats. JULY 15th (12-17th) 2007, IBRO (International Brain Research Organization) world congress of Neuroscience 2007, Melbourne Australia

⑦ Iwakami T, Saigusa T, Aono Y, Mizoguchi N, Ueda K, Koshikawa N and Cools AR, Effects of a GABA<sub>B</sub> receptor antagonist and agonist on the endomorphin-1- and endomorphin-2-induced dopamine efflux in the nucleus accumbens of freely moving rats. JULY 15th (12-17th) 2007, IBRO (International Brain Research Organization) world congress of Neuroscience 2007, Melbourne Australia

[その他]

ホームページ等

研究内容の平易な紹介

[http://www.nihon-u.ac.jp/community\\_and\\_service/publication/newsletter/nu\\_excellence/9-04.pdf](http://www.nihon-u.ac.jp/community_and_service/publication/newsletter/nu_excellence/9-04.pdf)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

高田 耕司 (TAKADA KOJI)  
日本大学・歯学部・専任講師  
研究者番号: 00216657

### (2) 研究分担者

三枝 禎 (SAIGUSA TADASHI)  
日本大学・歯学部・専任講師  
研究者番号: 50277456  
藤田 智史 (FUJITA SATOSHI)  
日本大学・歯学部・助教  
研究者番号: 00386096  
大井 良之 (OI YOSHIYUKI)  
日本大学・歯学部・教授  
研究者番号: 60271342