

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25463100

研究課題名(和文) 側坐核の $\mu$ 受容体を介したアセチルコリン神経活動制御機構

研究課題名(英文) Mechanisms of the mu opioid receptor-mediated cholinergic activity in the nucleus accumbens

研究代表者

三枝 禎 (SAIGUSA, Tadashi)

日本大学・松戸歯学部・教授

研究者番号：50277456

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：中脳辺縁系ドパミン(DA)神経が投射する側坐核に分布するアセチルコリン(ACh)神経の選択的な障害は、実験動物の記憶を含む認知機能を低下させる。持続性疼痛に用いる麻薬性鎮痛薬の副作用に健忘があるが、その発現機構の詳細は明らかでない。本研究は麻薬性鎮痛薬の作用点であるオピオイド受容体サブタイプのうち、側坐核のACh神経に発現する $\mu$ 受容体が同部位のACh神経活動制御で果たす役割を無麻酔非拘束ラットを用いin vivo脳微小透析法により解析した。また、側坐核におけるノルアドレナリンとDA神経の相互作用についても検討を加えた。

研究成果の概要(英文)：Nucleus accumbens (NAc) is one of the terminal areas of mesolimbic dopaminergic neurons that project from the ventral tegmental area. NAc contains cholinergic neurons and animal experiments have shown that selective depletion of these neurons impairs cognitive function, including memory. Opioids are applied to control persistent pain and amnesia is a recognised adverse effect. There are three subtypes of opioid receptors: mu, delta and kappa. Accumbal cholinergic neurons express delta and mu receptors that are thought to exert inhibition of cholinergic activity. In the present study, we analysed the roles of delta and mu receptors in the regulation of accumbal acetylcholine efflux of freely moving rats by using in vivo microdialysis. We also studied the noradrenaline-dopamine interaction in the nucleus accumbens.

研究分野：神経薬理学

キーワード：麻薬性鎮痛薬 オピオイド アセチルコリン ドパミン ノルアドレナリン ラット 脳微小透析法

1. 研究開始当初の背景

(1) 麻薬性鎮痛薬の副作用の基礎研究

Morphineをはじめとする opioid 受容体を作用点とする麻薬性鎮痛薬は、手術後疼痛やがん性疼痛の緩和の目的で臨床上で広く用いられている。

側坐核は中脳辺縁系ドパミン(DA)神経の主たる投射部位である。側坐核にはアセチルコリン(ACh)神経細胞が分布しており、実験動物による行動実験からこの領域のACh神経の神経毒による選択的破壊は記憶を含む認知機能を低下させることが指摘されている(Laplante et al., *Neuropharmacology* 63, 2012)。持続性疼痛の治療で opioid 系薬物を投与した際に認められる副作用のひとつに健忘が知られている。Opioid 系薬物の作用点の opioid 受容体には  $\mu$   $\delta$   $\kappa$  の3種類の subtype があり、側坐核では  $\mu$  受容体が ACh 神経細胞上に発現しているが(Svingos et al., *Synapse* 40, 2001)、この受容体は一般に神経活動を抑制的に制御する。そのため opioid 系薬物による側坐核の  $\mu$  受容体刺激を介した同部位の ACh 神経活動の抑制がこの薬物の示す健忘の発現に関与する可能性が考えられる。そこで本研究では、側坐核の ACh 神経活動制御における  $\mu$  受容体の役割について無麻酔非拘束ラットを用いた *in vivo* 微小透析法により解析を行うことを計画した。

内因性  $\mu$  受容体 agonist 候補物質の endomorphin (EM) -1 および EM-2 (Zadina et al., *Nature* 386, 1997) はそれぞれ側坐核へ灌流投与するといずれも同部位の DA 放出を神経活動依存性に増加させるが、EM-1 は  $\mu$  受容体刺激を介した機構、EM-2 は opioid 受容体刺激を介さない機構がそれぞれ関与することを我々は報告している (Okutsu et al., *Neuropsychopharmacology* 31, 2006)。これに対して本研究では、EM-1 のみならず EM-2 の側坐核への灌流投与も同部位の  $\mu$  受容体刺激を介して ACh 放出を減少させることが確認できた。前述の EM-2 の側坐核への灌流投与が  $\mu$  受容体を含む opioid 受容体刺激を介さずに誘発した DA の細胞外放出促進作用は、ACh 分解酵素 (ChE) 阻害薬の physostigmine の灌流液への添加を行っていない条件下で観察されたものであったのに対し、本研究では physostigmine の灌流液へ添加の結果、側坐核へ灌流投与した EM-2 が同部位の  $\mu$  受容体刺激を介した ACh 放出抑制作用を示した。そこで、physostigmine を灌流液へ添加した条件下で EM-2 が側坐核の DA 量を増加させるか、またこの効果の発現における  $\mu$  受容体が関与するかについて検討した。比較の目的で、physostigmine の灌流液への添加が EM-1 の誘発した  $\mu$  受容体刺激依存性の側坐核の DA 神経促進効果に及ぼす影響についても検討を加えた。 $\mu$  受容体は、その antagonist のひとつである naloxonazine へ感受性を示す  $\mu_1$  受容体と感受性を示さない  $\mu_2$  受容体の2種類の薬理的 subtype に分類されている。そこで最後

に naloxonazine を用いて、DA および ACh 神経活動への EM 類の作用発現に關する  $\mu$  受容体 subtype について検索を行った。

(2) 抗うつ薬の副作用の基礎研究

オーラルジスキネジアは、舌の突出を伴う顎顔面の異常な不随意運動である。オーラルジスキネジアは加齢が誘因となるが、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。このためオーラルジスキネジア発症に関する研究は、これらの治療薬の主たる作用部位と想定される大脳基底核へ投射する黒質-線条体系 DA 神経を中心に推進されてきた。一方で黒質-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 神経を賦活化する薬物処置を行うと、パーキンソン病症状が改善する以前にオーラルジスキネジアが発症するので、大脳基底核以外の DA 神経の過活動の結果、オーラルジスキネジアが発症する可能性が考えられる。申請者らのグループでは中脳辺縁系 DA 神経の主たる投射部位である側坐核の DA 神経の賦活化がラットにオーラルジスキネジア様の反復性の開閉口運動を惹き起こすことを報告している。

抗うつ薬は、うつ病のほか神経因性疼痛の治療にも用いられる。抗うつ薬は副作用としてオーラルジスキネジアを誘発することは臨床で受け入れられているが、疫学調査が行われておらず「重篤副作用疾患別マニュアルジスキネジア(平成21年厚生労働省)」によると一例報告の集まり程度で、頻度が議論できないのが現状である。代謝産物が二次的な中枢 DA 神経亢進作用を起こすアモキサピンのように、オーラルジスキネジア発症につながる薬理作用が判明しているものがあるが、ほかの抗うつ薬のオーラルジスキネジア発症機構は明らかでない。この点、中枢ノルアドレナリン(NA)神経を賦活化するミルナシプランにオーラルジスキネジア誘発の危険性が指摘されているので、中枢 NA 神経活動の亢進がオーラルジスキネジアの発症につながる可能性も考えられる。

側坐核には青斑核などから NA 神経入力があり、申請者らはこの入力による側坐核の DA 神経機能の調節機構について  $\alpha$  および  $\beta$  受容体の役割の面から解明に取り組んできた。その結果、 $\alpha_1$  受容体と  $\beta$  受容体はそれぞれ側坐核の DA 神経活動の抑制的または促進的に調節することを報告してきた (Saigusa et al., *Neuroscience* 88, 1999 ほか)。 $\alpha_1$  受容体には  $\alpha_{1A}$ 、 $\alpha_{1B}$ 、 $\alpha_{1D}$ 、 $\beta$  受容体は  $\beta_1$  と  $\beta_2$  の subtype がそれぞれ存在するが、これら受容体 subtype が DA 神経活動の制御に果たす役割については明らかではなかった。そこで本研究では、側坐核に分布する  $\alpha_1$  と  $\beta$  受容体の subtype の選択的刺激および同時刺激が同部位の DA 神経活動に及ぼす効果について無麻酔非拘束ラットを用いた *in vivo* 微小透析法により検討を

行なった。

## 2. 研究の目的

本研究は麻薬性鎮痛薬の作用点である opioid 受容体 subtype のうち、側坐核の ACh 神経に発現する  $\mu$  受容体が同部位の ACh 神経活動制御で果たす役割を無麻酔非拘束ラットを用い *in vivo* 脳微小透析法により解析した。また、側坐核における NA と DA 神経の相互作用について、adrenaline 受容体 subtype の関与の面から解明に取組んだ。

## 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。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 ACh, NA または DA 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 ACh, NA または DA 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、ACh, NA または DA 量の変化を 4 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  $\mu$ 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、日本大学松戸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) 側坐核への EM-2 の局所投与が誘発した同部位の ACh 放出抑制への  $\mu$  受容体 subtype の関与

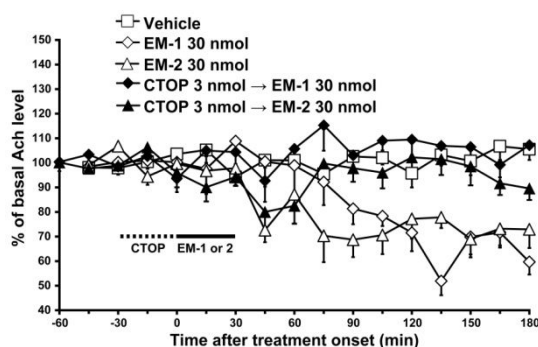
我々は opioid の依存性に関する一連の基礎研究から、内因性  $\mu$  受容体 agonist 候補物質の EM-2 は EM-1 とは異なり側坐核への灌流投与により opioid 受容体を介さずに同部位の

DA 神経活動を促進することを報告してきた (Saigusa et al., Eur J Pharmacol, 581, 2008 他)。側坐核には  $\mu$  受容体が発現した ACh 神経が分布するが、EM 類が同部位の ACh 神経活動に及ぼす影響は明らかでない。本研究では側坐核の細胞外 ACh 量を指標とし、 $\mu$  受容体 subtype の非特異的 antagonist の CTOP と選択的  $\mu_1$  受容体 antagonist の naloxonazine を用いて側坐核の ACh 神経活動への EM-2 の作用を  $\mu$  受容体 subtype の役割の面から検討した。比較のため EM 類が側坐核の DA 放出に及ぼす効果についても観察した。

側坐核の細胞外 ACh または DA 量は、15 または 20 分毎に測定した。灌流液には低濃度 (50 nM) の ACh 分解酵素阻害薬の physostigmine を添加した。CTOP と EM 類は透析プローブから逆透析で側坐核に 30 分間灌流投与し、naloxonazine は EM 類投与の 24 時間前に腹腔内投与した。CTOP と EM 類の投与量は灌流液中の総量 (nmol) で示した。

CTOP (3 nmol) は EM-2 (30 nmol) による ACh 放出の減少と、EM-1 (30 nmol) による DA 放出の増加を抑制した (図 A)。本実験条件下で EM-2 (30 nmol) が誘発した DA 放出の促進は CTOP (3 nmol) の影響を受けなかった。このことは EM-2 は側坐核で opioid 受容体非依存性のメカニズムで DA 神経を亢進させるとする我々の報告 (Okutsu et al., 2006) と一致していた。Naloxonazine (15 mg/kg) 処置で EM-2 (30 nmol) が惹き起した ACh の放出減少に著変はなかったが、EM-1 (15 nmol) が惹起した DA 放出の増加は抑制された。以上の結果から、EM-2 は  $\mu_2$  受容体を介して側坐核の ACh 神経活動を抑制することが示された。

### A.



Effects of the infusion of CTOP (3 nmol) on the EM-1 or 2 (30 nmol)-induced decrease of ACh efflux in the nucleus accumbens. The data are expressed as the mean of change in 15 min observation periods after onset of EM-1 or 2 infusion. Vertical bars indicate S.E.M. The dotted line above the abscissa indicates the period of CTOP perfusion (30 min) that commenced 30 min before onset of EM-1 or 2 infusion. The thick line indicates the period of infusion of EM-1 or 2 (30 min).

(2) 側坐核の NA および DA 放出制御における  $\beta_1$  および  $\beta_2$  受容体の役割

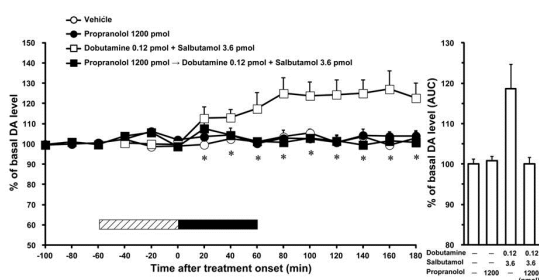
青斑核や延髄腹側部からの NA 神経は、中脳 - 辺縁系 DA 神経が投射する側坐核へ入力している。側坐核では NA 神経と DA 神経の

間に機能的相互作用がみられ、側坐核に分布する  $\beta$  受容体は同部位の DA 神経活動を促進的に制御することが示されている (Tuinstra & Cools, Neuroscience 98, 2000)。しかしこの  $\beta$  受容体機能の発現における  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  受容体の関与については明らかではない。そこで  $\beta$  受容体 subtype を刺激または遮断する薬物を用いて、側坐核の  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  受容体が同部位の NA および DA 神経活動の調節に果たす役割について検討した。

側坐核の細胞外 NA と DA 量は、20 分毎に測定した。使用薬物はいずれも灌流液に溶解し、逆透析で透析プローブから側坐核に 30 分間灌流投与した。薬物の用量は灌流液中 (60  $\mu$ l) の絶対量 (pmol) で示した。

側坐核の NA と DA 量は、いずれも  $\beta_1$  受容体作動薬の dobutamine (0.06, 0.12 pmol) または  $\beta_2$  受容体作動薬の salbutamol (0.36, 3.6 pmol) の単独投与ではほとんど変化がなかった。Dobutamine (0.12 pmol) と 0.36, 3.6 pmol の salbutamol をそれぞれ併用投与をしたところ、側坐核の NA 量には変化が認められなかったが DA 量は用量依存的に約 120% 増加した。また salbutamol (3.6 pmol) と 0.06 または 0.12 pmol の dobutamine の併用投与は、側坐核の NA 量に影響を与えずに DA 量を用量依存的に約 120% 増加させた。この dobutamine (0.12 pmol) と salbutamol (3.6 pmol) の併用投与が誘発した DA 量の増加は、 $\beta$  受容体拮抗薬の propranolol (1200 pmol) の前処置の結果、ほぼ完全に消失した (図 B)。

## B.



Effects of the propranolol (1200 pmol) on the co-administration of dobutamine (0.12 pmol) and salbutamol (3.6 pmol)-induced increase of dopamine (DA) levels in the nucleus accumbens (n = 5, closed squares). The data are expressed as the mean of change in 20 min observation periods after onset of 60 min-infusion of the  $\beta$ -adrenoceptor agonists. Vertical bars indicate S.E.M. The hatched bar above the abscissa indicates the period of propranolol perfusion (60 min) that commenced 60 min before onset of  $\beta$ -adrenoceptor agonists infusion. The filled bar above the abscissa indicates the period of infusion of vehicle or the cocktail of  $\beta$ -adrenoceptor agonists (60 min). The asterisks represent the statistical comparison per time point between dobutamine 0.12 pmol + salbutamol 3.6 pmol with or without propranolol 1200 pmol pretreatment (post hoc Scheffé's test:  $P < 0.05$ ). The bar graph depicts % of area under the curve (AUC) of the accumbal dopamine (DA) response to the infusion of vehicle or the  $\beta$ -adrenoceptor agonists during the 0–180-min interval following the onset of the infusion with or without propranolol pretreatment.

本研究結果は、 $\alpha$  受容体とは異なり  $\beta$  受容体は側坐核の NA 神経活動制御に目立った役割を果たさないという我々の報告 (Aono et al., J Neural Transm, 114, 2007) を支持するものであった。また、これまで側坐核の内因性 NA の増加が DA 神経終末上に分布する  $\beta$  受容体

刺激を介して DA 放出を促進することを我々は指摘してきたが (Mizoguchi et al., Eur J Pharmacol, 601, 2008), 本研究より側坐核の DA 放出の亢進には同部位の  $\beta_1$  および  $\beta_2$  受容体 subtype のどちらか一方ではなく、両受容体の同時刺激が関与することが示唆された。

## (3) 側坐核の DA 神経活動制御における $\alpha_1$ 受容体 subtype の役割

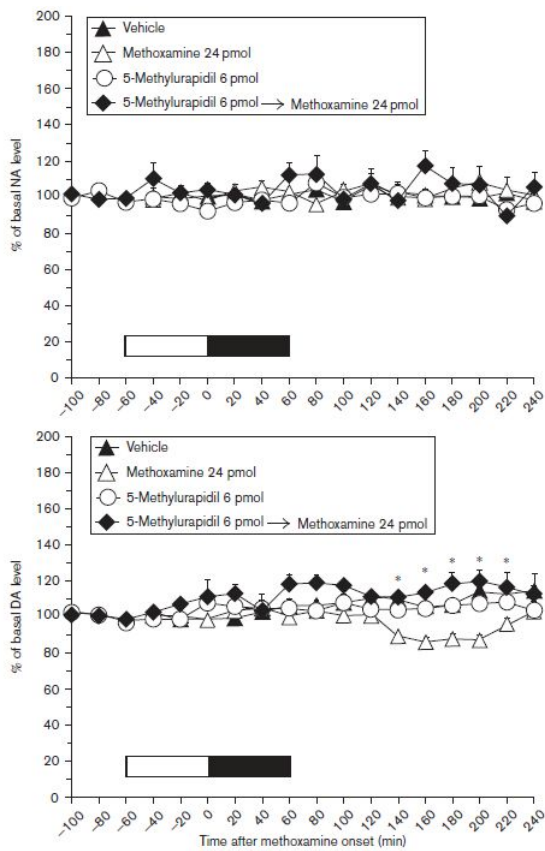
我々はこれまで  $\alpha_1$  受容体 agonist の methoxamine の側坐核への灌流投与は、同部位から回収された細胞外液中の NA 量には影響を及ぼさないものの DA 量は減少させること、また基礎的な細胞外 NA および DA 量に影響を与えない低用量の  $\alpha_1$  受容体 antagonist の prazosin は、methoxamine の誘発した DA 量の減少を抑制することをそれぞれ報告している (Saigusa et al., Eur J Pharmacol, 688, 2012)。これらのことは側坐核では  $\alpha_1$  受容体が同部位の DA 放出を抑制的に調節することを示唆するものである。

一方、 $\alpha_1$  受容体には  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$ ,  $\alpha_{1D}$  の 3 種類の subtype が知られているが、methoxamine 処置が惹き起した DA 量の減少に対するこれら受容体の関与は明らかでない。そこで本研究では、 $\alpha_1$  受容体の各 subtype の選択的 antagonist が methoxamine の誘発した側坐核の DA 放出低下を抑制するか否かを指標として、 $\alpha_1$  受容体 subtype が methoxamine の効果発現において果たす役割について検討した。 $\alpha_1$  受容体の各 subtype の選択的 antagonist はいずれも灌流液に溶解して、単独または methoxamine と併用して側坐核へ微小透析プローブを介して局所灌流投与した。薬物の用量は灌流液中 (60  $\mu$ l) の絶対量 (pmol) で示した。

その結果、methoxamine (24 pmol) の灌流投与ではサンプル中の基礎 NA 量に目立った変化はなかったが DA 放出は約 20% 減少した。基礎 NA および DA 放出に影響を及ぼさない用量の  $\alpha_{1A}$  受容体 antagonist の 5-methylurapidil (6 pmol),  $\alpha_{1B}$  受容体 antagonist の cyclazosin (0.6, 6 pmol),  $\alpha_{1D}$  受容体 antagonist の BMY 7378 (0.6 pmol) をそれぞれ前投与したところ、methoxamine が誘発した DA 放出の低下はほぼ完全に消失した (図 C–E)。

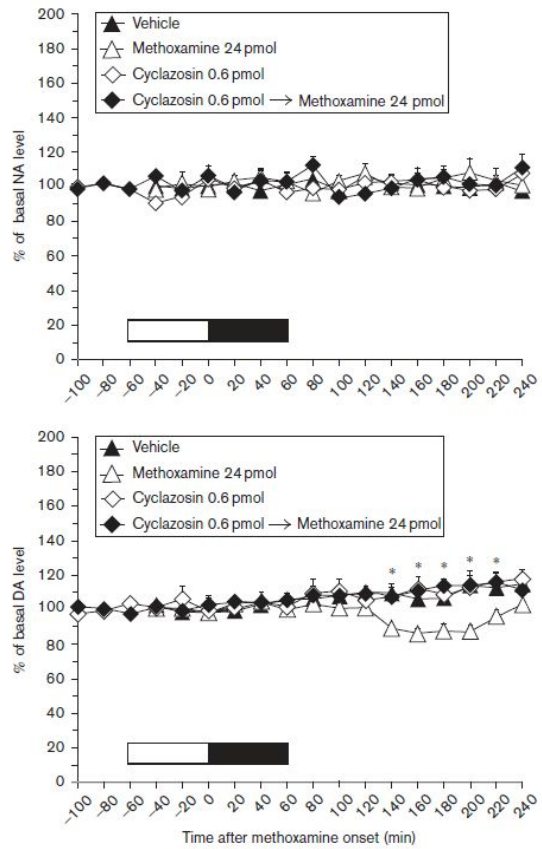
我々は側坐核の DA 神経終末上に局在する  $\alpha_1$  受容体が、DA 放出を抑制的に制御する可能性を指摘してきたが、以上の結果から本実験条件下で  $\alpha_1$  受容体 agonist の methoxamine が示した側坐核の DA 放出抑制作用の発現には、同部位の DA 神経終末上に分布する  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$ ,  $\alpha_{1D}$  の各  $\alpha_1$  受容体 subtype を同時に刺激する必要があることが示唆された。

C.



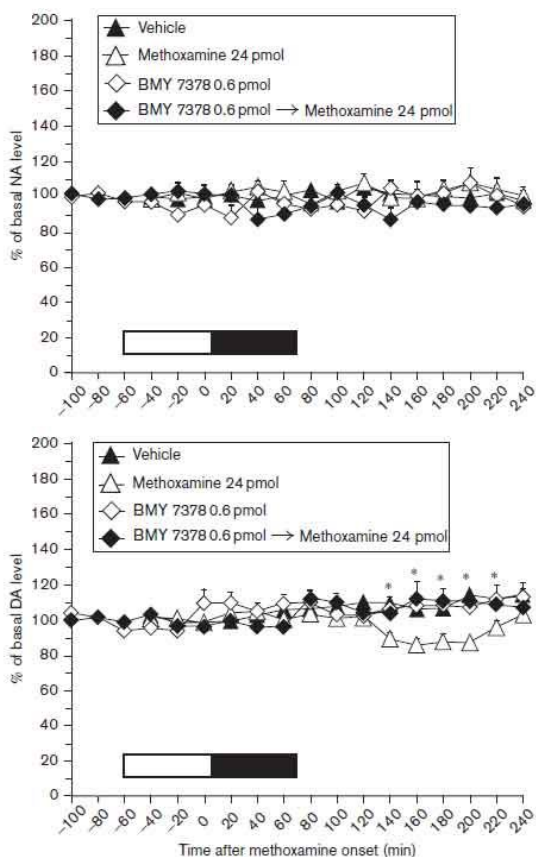
A 60-min infusion of 5-methylurapidil [6 pmol ( $n = 5$ ; closed diamonds)] followed by a 60-min infusion of methoxamine (24 pmol) failed to affect the noradrenaline (NA; upper panel) level in the nucleus accumbens, but inhibited the methoxamine (24 pmol)-induced decrease in the dopamine (DA; lower panel) level in the nucleus accumbens. The data are expressed as the mean change in 20-min observation periods after onset of a 60-min infusion of methoxamine. Vertical bars indicate SEM. The open bar above the horizontal axis indicates the period of infusion of vehicle or 5-methylurapidil (60 min). The filled bar above the horizontal axis indicates the period of infusion of vehicle or methoxamine (60 min). \*Comparisons per time point between 24 pmol methoxamine and 6 pmol 5-methylurapidil + 24 pmol methoxamine that achieved statistical significance (post-hoc Scheffé's test:  $P < 0.05$ ).

D.



A 60-min infusion of cyclazosin [0.6 pmol ( $n = 5$ ; closed diamonds)] followed by a 60-min infusion of methoxamine (24 pmol) did not alter the noradrenaline (NA; upper panel) level in the nucleus accumbens, but counteracted the methoxamine (24 pmol)-induced decrease in the dopamine (DA; lower panel) level in the nucleus accumbens. The data are expressed as mean change in 20-min observation periods after onset of infusion of a 60-min infusion of methoxamine. Vertical bars indicate SEM. The open bar above the horizontal axis indicates the period of infusion of vehicle or cyclazosin (60 min). The filled bar above the horizontal axis indicates the period of infusion of vehicle or methoxamine (60 min). \*Comparisons per time point between 24 pmol methoxamine versus 0.6 pmol cyclazosin + 24 pmol methoxamine that achieved statistical significance (post-hoc Scheffé's test:  $P < 0.05$ ).

## E.



A 60-min infusion of BMY 7378 [0.6 pmol ( $n=5$ ; closed diamonds)] followed by a 60-min infusion of methoxamine (24 pmol) did not affect the noradrenergic (NA; upper panel) level in the nucleus accumbens, but it suppressed the methoxamine (24 pmol)-induced decrease in dopamine (DA; lower panel) level in the nucleus accumbens. The data are expressed as mean change in 20-min observation periods after onset of a 60-min infusion of methoxamine. Vertical bars indicate SEM. The open bar above the horizontal axis indicates the period of infusion of vehicle or BMY 7378 (60 min). The filled bar above the horizontal axis indicates the period of infusion of vehicle or methoxamine (60 min). \*Comparisons per time point between 24 pmol methoxamine versus 0.6 pmol BMY 7378 + 24 pmol methoxamine that achieved statistical significance (post-hoc Scheffé's test:  $P < 0.05$ ).

## 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2件)

Simultaneous activation of  $\alpha_{1A}$ -,  $\alpha_{1B}$ - and  $\alpha_{1D}$ -adrenoceptor subtypes in the nucleus accumbens reduces accumbal dopamine efflux in freely moving rats. Yuri Aono, Hiroko Taguchi, Tadashi Saigusa, Takuya Uchida, Koji Takada, Hatakazu Takiguchi, Tetsuo Shirakawa, Noriyoshi Shimizu, Noriaki Koshikawa and Alexander R. Cools. *Behavioural Pharmacology* 26, 2015, pp. 73-80.

doi: 10.1097/FBP.000000000000113 査読有

Synergistic, but not separate, stimulation of accumbal  $\beta_1$ - and  $\beta_2$ -adrenoceptors alters the accumbal dopamine efflux in freely moving rats. Yuri Aono, Tadashi Saigusa, Hiroko Taguchi, Takuya Uchida, Koji Takada, Noriaki Koshikawa and Alexander R. Cools. *European Journal of Pharmacology* 715, 2013, pp. 363-369.

doi: 10.1016/j.ejphar.2013.04.035. 査読有

〔学会発表〕(計6件)

$\delta_1$ および $\delta_2$ 受容体は無麻酔非拘束ラットの側坐核のアセチルコリン放出を抑制的に制御する

木口友里, 青野悠里, 渡邊由梨子, 山本晴子, 清水邦彦, 小菅康弘, 石毛久美子, 伊藤芳久, 三枝 禎

2016年3月9-11日, 第89回日本薬理学会年会, パシフィコ横浜, 神奈川県横浜市

Intra-accumbal infusion of endomorphin-1 and endomorphin-2 decreases accumbal acetylcholine efflux via  $\mu_2$  receptors in the nucleus accumbens of freely moving rats

Tadashi Saigusa and Yuri Aono

Neuroscience 2015, October 17th-21st, 2015, McCormick Place in Chicago, Chicago, USA

ラットの側坐核への endomorphin-2 の局所投与が誘発した同部位のアセチルコリン放出抑制への  $\mu$  受容体サブタイプの関与

青野悠里, 三枝 禎

2015年9月24-26日, 第45回日本神経精神薬理学会・第37回日本生物学的精神医学会合同年会, タワーホール船堀, 東京都江戸川区

Intra-accumbal administration of endomorphin-2 decreases acetylcholine efflux via  $\mu$  receptors and increases dopamine efflux independent of  $\mu$  receptors in the nucleus accumbens of freely moving rats.

Yuri Aono, Hiroko Taguchi, Yuri Kiguchi, Takuya Uchida, Koji Takada, Noriaki Koshikawa and Tadashi Saigusa

29th The International College of Neuropsychopharmacology (CINP)

June 22nd-26th, 2014, Vancouver Convention Centre, Vancouver, Canada

ラットの側坐核へのエンドモルフィン-2の局所投与が示す同部位のアセチルコリン放出抑制作用

青野悠里, 田口寛子, 木口友里, 高田耕司, 前田隆秀, 越川憲明, 三枝 禎

2014年3月19-21日, 第87回日本薬理学会年会, 東北大学百周年記念館川内萩ホール, 仙台国際センター, 宮城県仙台市

ラットの側坐核のノルアドレナリンおよびドパミン放出制御における  $\beta_1$  および  $\beta_2$  受容体サブタイプの関与

青野悠里, 田口寛子, 三枝 禎

2014年3月18日, 第23回神経行動薬理若手研究者の集い, 民衆会館(記念ホール), 宮城県仙台市

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

三枝 禎 (SAIGUSA, Tadashi)

日本大学・松戸歯学部・教授

研究者番号: 50277456

(2) 研究分担者

内田 琢也 (UCHIDA, Takuya)

日本大学・歯学部・助教

研究者番号: 10409104

(平成25年度まで分担者)