

「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」

平成 17 年度採択研究代表者

小林 和人

(福島県立医科大学医学部附属生体情報伝達研究所 教授)

「ドーパミンによる行動の発達と発現の制御機構」

1. 研究実施の概要

中脳ドーパミン神経系は、発育期の脳に影響し、行動の学習や発達制御に極めて重要な役割を担っている。また、この回路異常は統合失調症や注意欠陥多動性障害 (ADHD) などの発達障害に結びつく。本研究プロジェクトでは、1) ドーパミン神経の形成と発達、2) ドーパミンに依存した神経回路の発達と可塑性、3) ドーパミンによる認知・情動行動の発達と制御に関する 3 つのテーマの解明に取り組んでいる。

小林グループは、独自に開発した先端的遺伝子改変技術を中心的に利用し、神経回路を構成する特定のニューロンタイプおよびドーパミン関連分子の行動発達と脳機能における役割を明らかにする。本年度は、中脳・皮質ドーパミン系が黒質・線条体ドーパミン系と関連し、基底核回路を協調的に制御して運動行動を調節する神経回路機構を明らかにした。また、イムノトキシン細胞標的法をサル脳機能研究に応用することを目指し、脳内に逆行性輸送を介して効率的に遺伝子導入を行うための HIV-1 に由来する新規レンチウイルスベクターの構築に成功した。高田グループは、この新規ウイルスベクターはサル脳内への遺伝子導入において有効な手段となることを明らかにした。また、宮地グループとの連携により、MRI ナビゲーションシステムを導入し、サルの脳深部に正確にウイルスを注入するための技術基盤を確立した。初山グループは、線条体および前脳基底核を含むスライスから電気生理学的な解析を行い、種々のニューロンタイプの性質やシナプス伝達を解析した。また、ドーパミン受容体サブタイプノックアウトマウスを用いて、刺激頻度依存的なシナプス伝達抑制機構におけるドーパミン受容体の機能を解析した。那波グループは、上皮成長因子 (EGF) 類を中心に *in vivo* の中脳ドーパミン神経に対する発達促進作用を EGF 投与動物と EGF 受容体阻害剤投与動物を用いて確認した。曾良グループは、ドーパミントランスポーターの欠損によりドーパミン神経伝達の亢進したマウスを ADHD の動物モデルとして利用し、ドーパミン神経伝達の脳部位特異的な制御が ADHD の病態に関与している可能性を示唆した。

2. 研究実施内容

小林グループは、独自に開発した先端的遺伝子改変技術を中心的に利用し、神経回路を構成する特定のニューロンタイプおよびドーパミン関連分子の行動発達と脳機能における役割を明らかにする。本年度は、第一に、ドーパミン誘導性運動における前頭前野皮質 (mPFC) から視床下核 (STN) へ入力する神経路の役割を解析した。順行性および逆行性のトレーサーによる標識実験からマウスのmPFCとSTNの繊維連絡を確認した。ドーパミン遊離を促進する薬剤の投与によってmPFCのニューロンは活性化され、mPFCへのムシモール注入あるいは選択的なドーパミン受容体遮断薬の注入はドーパミン誘導性運動を抑制した。さらに、これらの薬剤の注入はSTNの活動増加も阻害した。以上の結果から、mPFCからSTNへ投射する神経路はドーパミン誘導性運動において必須の役割を持つことが明らかとなった。これらの結果は、昨年度のSTN投射経路のドーパミン誘導性運動における役割の研究結果とあわせ、中脳一皮質ドーパミン系と黒質一線条体ドーパミン系が協調的に作用してドーパミン誘導性運動を制御する神経回路機構を示唆した。第二に、イムノトキシン細胞標的的法をサル脳機能研究に応用するため、脳内に逆行性輸送を介して効率的に遺伝子導入を行うためのHIV-1に由来する新規レンチウイルスベクターの構築に取り組んだ。HIV-1に由来する非増殖型レンチウイルスベクター(日本医科大学 島田 隆教授より供与)について従来利用されている vesicular stomatitis virus (VSV) のエンベロープ糖タンパク質を他種の糖タンパク質に置換することにより新規のpseudotypeウイルスベクターを作製した。このウイルスベクターをマウスの線条体に注入することにより、線条体に入力する種々のニューロンに効率よく遺伝子導入をすることに成功した。以下に述べるように、高田グループとの共同により、このウイルスベクターはサルの脳内においても逆行性輸送を介して効率よく遺伝子導入をすることが可能であることを示した。今後は、このベクターをさらに改変し、イムノトキシン細胞標的的法を応用したサル脳機能の研究に実用化する技術の開発に取り組む。

高田グループは、小林グループと共同して、HIV-1 に由来する非増殖型レンチウイルスベクターを改変した pseudotype のウイルスベクターについてサル脳内への遺伝子導入の特性を解析した。ウイルスベクターをサルの線条体に注入し、導入遺伝子の発現パターンの解析を行った。具体的には、ベクター注入後3〜4週間の生存期間の後、線条体におけるニューロンへの導入効率や線条体に入力する大脳皮質、視床、黒質におけるニューロンの逆行性ラベルを観察した。その結果、多数の GFP 陽性ニューロンが大脳皮質、視床、黒質にみとめられ、pseudotype ウイルスベクターはサルの脳内においても高い逆行性輸送の効率を示すことが明らかとなった。

宮地グループは、ウイルスベクターを用いてサルの脳の特定の部位の神経細胞に特定の遺伝子を導入し、神経活動を制御するため、遺伝子導入技術の開発を高田グループと共同で行なった。脳定位装置およびMRIナビゲーションシステムを用い、成熟サルの脳深部にウイルスベクターを正確に注入し、高効率で目的遺伝子を発現させることに成功した。具体的には、対象個体の脳の

MRI 画像を撮像し、動物実験用 MRI ナビゲーションシステムを用いて大脳基底核(線条体または黒質)にアデノおよびレンチウイルスベクターを微量注入し、数週間の生存期間の後、注入部位および強制発現したタンパクの分布を組織化学的に同定した。また、この手法の一つの応用として、アデノおよびレンチウイルスベクターを用いて黒質ドーパミン細胞にカルビンディンを強制発現させたのち、ドーパミン神経特異的神経毒 MPTP を全身投与し、行動観察と神経変性の組織化学的な検索を行なった。その結果、カルビンディンの強制発現がドーパミン細胞の細胞死および、パーキンソン症状の発症を抑制することを確認した。

初山グループは、前脳基底核を含むラット脳スライス標本において、神経栄養因子受容体の抗体によってアセチルコリン性ニューロンを同定し、グルタミン酸遊離抑制におけるドーパミンD1型受容体とP/Q型カルシウムチャネルとの選択的共役を明らかにした。また、ドーパミン受容体サブタイプノックアウトマウスを用いた解析により、線条体における刺激頻度依存的なGABA遊離抑制におけるドーパミンD2型受容体の関与を見出した。

那波グループは、新生仔ラット、もしくは新生仔マウスにEGFを皮下投与し、そのEGFが脳血液関門を通過して種々の脳神経細胞に作用していることを示した。形態学、分子生物学、電気生理学を駆使した結果、黒質-線条体路のドーパミン神経はEGFに良く反応して、チロシン水酸化酵素量を上昇させること、ドーパミン神経終末の分岐を促進すること、ドーパミン神経の入力感受性を亢進させることが判明した。ほぼこれとは逆の反応が、EGF受容体の阻害剤を投与した動物で確認されている。成熟後の動物の末梢EGF投与ではこういった現象はおきないが、頭蓋内へのEGF注入では類似のドーパミン機能の亢進作用が再現される。これらの事実は、乳幼児期の末梢血中因子が脳血液関門を越えてドーパミン神経発達に少なからぬ影響を与えうることを示唆した。

曾良グループは、ドーパミン神経伝達が過剰なドーパミントランスポーター(DAT)欠損マウスは運動量や衝動性が亢進していることから、注意欠陥多動性障害(ADHD)の動物モデルと考えられている。我々は DAT 欠損マウスにおいてドーパミン神経伝達がノルエピネフリン・トランスポーター(NET)によっても制御されている結果を得た。本年度はこの ADHD モデルにおける多動抑制に関連する脳部位を明らかにし、作用機序を検討した。DAT 欠損マウスの特異的 NET 阻害剤であるニソキセチンの脳内局所投与では、側坐核への投与により移所運動量が有意に低下し、前頭前野でも同様の傾向が見られた。一方、線条体ではニソキセチン濃度に依存した有意な運動量の低下は見られなかった。ノルエピネフリントランスポーター(NET)阻害による DAT 欠損マウスの多動抑制作用には、黒質-線条体経路よりも腹側被蓋野-側坐核-前頭前野経路がより重要な役割を担う可能性が示唆された。

3. 研究実施体制

(1)「小林」グループ

①研究者名

小林 和人(福島県立医科大学医学部附属生体情報伝達研究所生体機能研究部門 教授)

②研究項目

- ・先端的な遺伝子改変技術を駆使したドーパミンによる行動の発達と制御機構の解析

(2)「高田」グループ

①研究者名

高田 昌彦((財)東京都医学研究機構 東京都神経科学総合研究所統合生理研究部門 副参事研究員)

②研究項目

- ・ドーパミンによる行動の発達と組織化のメカニズムの系統的解析

(3)「宮地」グループ

①研究者名

宮地 重弘(京都大学霊長類研究所行動神経研究部門 助教授)

②研究項目

- ・サルを用いた行動発達の神経機構の解析

(4)「靱山」グループ

①研究者名

靱山 俊彦(自然科学研究機構生理学研究所大脳皮質機能研究脳形態解析研究部門 助教授)

②研究項目

- ・線条体および前脳基底核シナプス伝達におけるドーパミン受容体の機能に関する電気生理学的解析

(5)「那波」グループ

①研究者名

那波 宏之(新潟大学 教授)

②研究項目

- ・神経栄養因子によるドーパミン神経の発達と活動性の制御

(6)「曾良」グループ

①研究者名

曾良 一郎(東北大学 教授)

②研究項目

- ・ドーパミン神経による認知機能制御の行動生理・薬理的な評価

4. 研究成果の発表等

(1) 論文発表(原著論文)

小林グループ

- Arttamangkul, S., Torrecilla, M., Kobayashi, K., Okano, H., Williams, J.T. Separation of μ -opioid receptor desensitization and internalization: endogenous receptors in primary neuronal cultures. **J. Neurosci.** 26 (15): 4118-4125 (2006).
- Kai, N., Iwase, K., Imai, K., Nakahira, E., Soma, M., Ohtsuka, S., Yagi, T., Kobayashi, K., Koga, H., Takiguchi, M., Yuasa, S. Altered gene expression in the subdivisions of the amygdala of Fyn-deficient mice as revealed by laser capture microdissection and mKIAA cDNA array analysis. **Brain Res.** 1073/1074: 60-70 (2006)
- Rawal, N., Castelo-Branco, G., Sousa, K. M., Kobayashi, K., Okano, H., Arenas, E. Dynamic temporal and cell type-specific expression of Wnt signaling components in the developing midbrain. **Exp. Cell Res.** 312 (9): 1626-1636 (2006).
- Meuer, K., Teismann, P., Peters, K., Göricke, B., Lingor, P., Schlachetzki, J., Kobayashi, K., Dietz, G. P.H., Schulz, J.B., Bähr, M., Schneider, A., Weishaupt, J. H. Granulocyte-colony stimulating factor is neuroprotective in a model of Parkinson's disease. **J. Neurochem.** 97 (3): 675-686 (2006).
- Sato, S., Chiba, T., Nishiyama, S., Kakiuchi, T., Tsukada, H., Hatano, T., Fukuda, T., Yasoshima, Y., Kai, N., Kobayashi, K., Mizuno, Y., Tanaka, K., Hattori, N. Decline of endogenous dopamine release in parkin-deficient mice revealed by ex vivo autoradiography. **J. Neurosci. Res.** 84: 1350-1357 (2006).
- Jomphe, C., Lemelin, P.-L., Okano, H., Kobayashi, K., Trudeau, L.-E. Bidirectional regulation of dopamine D2 and neurotensin NTS1 receptors in dopamine neurons. **Eur. J. Neurosci.** 24 (10): 2789-2800 (2006).
- Wakamatsu, M., Ishii, A., Iwata, S., Sakagami, J., Ukai, Y., Ono, M., Kanbe, D., Muramatsu, S.I., Kobayashi, K., Iwatsubo, T., Yoshimoto, M. Selective loss of nigral dopamine neurons induced by overexpression of truncated human α -synuclein in mice. **Neurobiol. Aging** in press.
- Wakamatsu, M., Ishii, A., Ukai, Y., Sakagami, J., Iwata, S., Ono, M., Nakamura, A., Tada, N., Kobayashi, K., Iwatsubo, T., Yoshimoto, M. Accumulation of phosphorylated α -synuclein dopaminergic neurons of transgenic mice that express human α -synuclein. **J. Neurosci. Res.** in press.
- Kobayashi, K. Controlled cell targeting system to study the brain neural circuitry. **Neurosci. Res.** in press.

高田グループ

- Saito, M., Murai, Y., Bae, Y., Akaike, T., Takada, M. & Kang, Y. Two opposing roles of

4-AP-sensitive K⁺ current in initiation and invasion of spikes in rat mesencephalic trigeminal neurons. **J. Neurophysiol.** 96, 1887–1901 (2006).

- Miyachi, S., Lu, X., Imanishi, M., Sawada, K., Nambu, A. & Takada, M. Somatotopically arranged inputs from putamen and subthalamic nucleus to primary motor cortex. **Neurosci. Res.** 56,300–308 (2006).
- Yasuda, T., Miyachi, S., Kitagawa, R., Wada, K., Nihira, T., Ren, Y-R., Hirai, Y., Ageyama, N., Terao, K., Shimada, T., Takada, M., Mizuno, Y. & Mochizuki, H. Neuronal specificity of a-synuclein toxicity and effect of parkin co-expression in primates. **Neuroscience** 144,743–753 (2007).
- Kitagawa, R., Miyachi, S., Hanawa, H., Takada, M. & Shimada, T. Differential characteristics of HIV-based vs. SIV-based lentiviral vector systems: gene delivery to neurons and axonal transport of expressed gene. **Neurosci. Res.** 57,550–558 (2007).
- Lu, X., Miyachi, S., Ito, Y., Nambu, A. & Takada, M. Topographic distribution of output neurons in cerebellar nuclei and cortex to somatotopic map of primary motor cortex. **Eur. J. Neurosci.** in press
- Fujiwara-Tsukamoto, Y., Isomura, Y., Imanishi, M., Fukai, T. & Takada, M. Distinct types of ionic modulation of GABA actions in pyramidal cells and interneurons during electrical induction of hippocampal seizure-like network activity. **Eur. J. Neurosci.** in press
- Okamoto, H., Isomura, Y., Takada, M. & Fukai, T. Temporal integration by stochastic recurrent network dynamics with bimodal neurons. **J. Neurophysiol.** in press

宮地グループ

- Kitagawa, R., Miyachi, S., Hanawa, H., Takada, M., Shimada, T. Differential characteristics of HIV-based versus SIV-based lentiviral vector systems: Gene delivery to neurons and axonal transport of expressed gene. **Neurosci. Res.** in press.
- Yasuda, T., Miyachi, S., Kitagawa, R., Wada, K., Nihira, T., Ren, Y., Hirai, Y., Ageyama, N., Terao, K., Shimada, T., Takada, M., Mizuno, Y., Mochizuki, H. Neuronal specificity of alpha-synuclein toxicity and effect of Parkin co-expression in primates. **Neuroscience.** 144(2): 743-53 (2007).
- Miyachi, S., Lu, X., Imanishi, M., Sawada, K., Nambu, A., Takada, M. Somatotopically arranged inputs from putamen and subthalamic nucleus to primary motor cortex. **Neurosci. Res.** 56(3): 300-308 (2006).

糸山グループ

- Momiya, T. & Zaborszky L. Somatostatin presynaptically inhibits both GABA and glutamate release onto rat basal forebrain cholinergic neurons. **J. Neurophysiol.** 96 (2): 686-94 (2006).
- Momiya T. & Fukazawa Y. D1-like dopamine receptors selectively block P/Q-type calcium

channels to reduce glutamate release onto cholinergic basal forebrain neurones of immature rats. **J. Physiol.** 580 (1): 103-117 (2007).

那波グループ

- Nagano, T., Namba, H., Abe, Y., Aoki, H., Takei, N., Nawa, H. In vivo administration of epidermal growth factor and its homologue attenuates developmental maturation of functional excitatory synapses in cortical GABAergic neurons. **Eur J Neurosci.** 25(2):380-390 (2007).
- Sotoyama, H., Namba, H., Takei, N., Nawa, H. Neonatal exposure to epidermal growth factor induces dopamine D(2)-like receptor supersensitivity in adult sensorimotor gating. **Psychopharmacology.** (Berl). 191(3):783-792 (2007).
- Taniguchi, N., Shinoda, Y., Takei, N., Nawa, H., Ogura, A., Tominaga-Yoshino K. Possible involvement of BDNF release in long-lasting synapse formation induced by repetitive PKA activation. **Neurosci Lett.** 406(1-2):38-42 (2006).
- Shishido, Y., Tanaka, T., Piao, Y.S., Araki, K., Takei, N., Higashiyama, S., Nawa, H. Activity-dependent shedding of heparin-binding EGF-like growth factor in brain neurons. **Biochem Biophys Res Commun.** 348(3):963-970 (2006).

曾良グループ

- Arai, M., Yamada, K., Toyota, T., Obata, N., Haga, S., Yoshida, Y., Nakamura, K., Minabe, Y., Ujike, H., Sora, I., Ikeda, K., Mori, N., Yoshikawa, T., Itokawa, M. Association Between Polymorphisms in the Promoter Region of the Sialyltransferase 8B (SIAT8B) Gene and Schizophrenia. **Biol Psychiatry** 59:652-659 (2006)
- Nomura, A., Ujike, H., Tanaka, Y., Otani, K., Morita, Y., Kishimoto, M., Morio, A., Harano, M., Inada, T., Yamada, M., Komiyama, T., Sekine, Y., Iwata, N., Sora, I., Iyo, M., Ozaki, N., Kuroda, S. Genetic variant of prodynorphin gene is risk factor for methamphetamine dependence. **Neurosci Lett.** 400:158-162 (2006)
- Kobayashi, H., Hata, H., Ujike, H., Harano, M., Inada, T., Komiyama, T., Yamada, M., Sekine, Y., Iwata, N., Iyo, M., Ozaki, N., Itokawa, M., Naka, M., Ide, S., Ikeda, K., Numachi, Y., Sora, I. Association analysis of delta-opioid receptor gene polymorphisms in methamphetamine dependence/psychosis. **Am J Med Genet** 141B:482-486 (2006)
- Ide, S., Kobayashi, H., Ujike, H., Ozaki, N., Sekine, Y., Inada, T., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Iyo, M., Iwata, N., Tanaka, K., Shen, H., Iwahashi, K., Itokawa, M., Minami, M., Satoh, M., Ikeda, K., Sora, I. Linkage disequilibrium and association with methamphetamine dependence/psychosis of mu-opioid receptor gene polymorphisms. **Pharmacogenomics J** 6(3):179-188 (2006)
- Kobayashi, H., Ujike, H., Hasegawa, J., Yamamoto, M., Kanzaki, A., Sora, I. Correlation of Tau

- gene polymorphism with age at onset of Parkinson's disease. **Neurosci Lett.** 405:202–206 (2006)
- Suzuki, A., Nakamura, K., Sekine, Y., Minabe, Y., Takei, N., Suzuki, K., Iwata, Y., Kawai, M., Takebayashi, K., Iyo, M., Ozaki, N., Inada, T., Iwata, N., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Mori, N. An association study between COMT gene polymorphism and methamphetamine psychotic disorder. **Psychiat Genet** 16(4):133-138. (2006)
- Nakamura, K., Chih-Ken, Chen., Sekine, Y., Iwata, Y., Anitha, Pillai., El-Wui, Loh., Takei, N., Kawai, M., Takebayashi, K., Suzuki, K., Minabe, Y., Tsuchiya, K., Yamada, K., Iyo, M., Ozaki, N., Inada, T., Iwata, N., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., David, M. Ball., Yoshikawa, T., Shih-Ku, Lin., Mori, N. Association Analysis of SOD2 Variants with Methamphetamine Psychosis in Japanese and Taiwanese Populations. **Hum Genet** 120(2):243-252 (2006)
- Yamamoto, H., Imai, K., Kamegaya, E., Takamatsu, Y., Irigoien, M., Hagino, Y., Kasai, S., Shimada, K., Yamamoto, T., Sora, I., Koga, H., Ikeda, K. Repeated methamphetamine administration alters expression of the NMDA receptor channel $\epsilon 2$ subunit and kinesins in the mouse brain. **Ann. N.Y. Acad. Sci.** 1074: 97–103 (2006)
- Yamashita, M., Fukushima, S., Shen, H. Hall, FS., Uhl, GR., Numachi, Y., Kobayashi, H., Sora, I. Norepinephrine Transporter Blockade Can Normalize the Prepulse Inhibition Deficits Found in Dopamine Transporter Knockout Mice. **Neuropsychopharmacology** 31(10): 2132-2139. (2006)
- Ujike, H., Sakai, A., Nakata, K., Tanaka, Y., Kodaka, T., Okahisa, Y., Harano, M., Inada, T., Yamada, M., Komiyama, T., Hori, T., Sekine, Y., Iwata, N., Sora, I., Iyo, M., Ozaki, N., Kuroda, S. Association study of the dihydropyrimidinase-related protein 2 gene and methamphetamine psychosis. **Ann. N.Y. Acad. Sci.** 1074: 90–96 (2006)
- Nomura, A., Ujike, H., Tanaka, Y., Kishimoto, M., Otani, K., Morita, Y., Morio, A., Harano, M., Inada, T., Yamada, M., Komiyama, T., Hori, T., Sekine, Y., Iwata, N., Sora, I., Iyo, M., Ozaki, N., Kuroda, S. Association study of the tumor necrosis factor- α gene and its 1A receptor gene with methamphetamine dependence. **Ann. N.Y. Acad. Sci.** 1074: 116–124 (2006)
- Morio, A., Ujike, H., Nomura, A., Tanaka, Y., Morita, Y., Otani, K., Kishimoto, M., Harano, M., Inada, T., Komiyama, T., Yamada, M., Sekine, Y., Iwata, N., Iyo, M., Sora, I., Ozaki, N., Kuroda, S. No association between CART (Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript) gene and methamphetamine dependence **Ann. N.Y. Acad. Sci.** 1074: 411–417 (2006)
- Aoyama, N., Takahashi, N., Kitaichi, K., Ishihara, R., Saito, S., Maeno, N., Ji, X., Takagi, K¹., Sekine, Y., Iyo, M., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, Y., Sora, I., Ujike, H., Iwata, N., Inada, T., Ozaki, N. Association Between Gene Polymorphisms of *SLC22A3* and Methamphetamine Use Disorder. **Alcohol Clin Exp Res.** 30(10):1644-1649 (2006)
- Kobayashi, H., Ujike, H., Hasegawa, J., Yamamoto, M., Kanzaki, A., Sora, I. Identification of a risk haplotype of the α -synuclein gene in sporadic Parkinson's disease. **Mov Disord.** 21(12):

2157-64 (2006)

- Harburg, GC., Hall, FS., Harrist, AV., Sora, I., Uhl, GR. and Eisch, AJ. Knockout of the mu opioid receptor enhances the survival of adult-generated hippocampal granule cell neurons. **Neuroscience**. 144(1):77-87(2007)
- Doi, N., Itokawa, M., Hoshi, Y., Arai, M., Furukawa, A., Hiroshi, Ujike, H., Sora, I., Yoshikawa, T. A resistance gene in disguise for schizophrenia? **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet**. 144(2):165-173(2006)
- Matsuzawa, D., Hashimoto, K., Miyatake, R., Shirayama, Y., Shimizu, E., Maeda, K., Suzuki, Y., Mashimo, Y., Sekine, Y., Inada, T., Ozaki, N., Iwata, N., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Hata, A., Sawa, A., Iyo, M. Identification of functional polymorphisms in the promoter region of the human PICK1 gene and their association with methamphetamine psychosis. **American Journal of Psychiatry** *in press*
- Fukushima, S., Shen, H., Hata, H., Ohara, A., Ohmi, K., Ikeda, K., Tomita, H., Numachi, Y., Kobayashi, H., Hall, FS., Uhl, GR., Sora, I. Methamphetamine-induced locomotor activity and sensitization in dopamine transporter and vesicular monoamine transporter 2 double mutant mice. **Psychopharmacology** *in press*

(2) 特許出願

平成 18 年度特許出願: 1 件 (CREST 研究期間累積件数: 1 件)