

「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、側坐核ドーパミン系に注目し、場所嗜好性学習および行動感作に関する2種類の投射ニューロンの行動生理学的な役割について解析した。また、新規の組換え体タンパク質(イムノテタヌトキシン)を作製し、特定の神経伝達を一過性に抑制する技術を開発した。細胞標的法をサル脳機能研究に応用することを目指し、狂犬病ウイルス糖タンパク質で置換した新規レンチウイルスベクターを開発し、脳内に逆行性輸送を介して効率的に遺伝子導入を行う技術を確認した。

高田グループは、報酬情報に基づく行動選択や ADHD の特徴である衝動的行動におけるドーパミン神経伝達の関与を明らかにするため、通常の遺伝子改変マウスに加えて、イムノキシン細胞標的法により、ドーパミン受容体サブタイプ、あるいは前頭前野や大脳基底核への入力を、中脳ドーパミン系において選択的に除去したラットおよびサルなど、さまざまな遺伝子改変動物を用いて行動学的、神経生理学的および神経解剖学的に解析した。

宮地グループは、高田グループと共同で、ウイルスベクターを用いてサルの脳の神経細胞に遺伝子を導入する技術開発を継続した。また、幼弱個体への注入の際に必要な、微小な標的への高精度の注入を目指し、MRI ナビゲーションシステムの改良に取り組んだ。今後は、これらの方法を用いて、幼弱個体へのウイルスベクター注入実験を行い、遺伝子導入法を確立する。

初山グループは、大脳基底核および前脳基底核におけるシナプス伝達機構および修飾機構の解明に取り組む。本年度は、前脳基底核の興奮性シナプス伝達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、さらにその生後発達変化を解析した。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、線条体の抑制性シナプス伝達における D2 型受容体と N 型カルシウムチャネルとの強固な機能的共役を見出した。

那波グループは、上皮成長因子シグナルがプロスタグランジン合成制御を介してドーパミン機能を *In vivo* において調節していることを実証した。

曾良グループはドーパミントランスポーターが欠損したドーパミン神経伝達過剰マウスを注意欠陥多動性障害(ADHD)の動物モデルとして用い、ADHD の病態に関与している前頭前野皮質における特徴的な神経伝達の機序について前頭前野皮質に入力された情報が後シナプス・ドーパミン受容体に伝達される制御機構について検討した。

## 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、ドーパミン依存性の行動として、場所嗜好性学習と行動感作における2種類の側坐核 (shell 領域) 投射ニューロンの役割を解析した。ドーパミン D2 受容体 (D2R) を含有する投射ニューロンの除去は、場所嗜好性学習を障害するが、行動感作の獲得に影響しなかった。一方、ドーパミン D1受容体 (D1R) を含有する投射ニューロンの除去は、薬物誘導行動の発現を阻害した。これらの結果から、D1RとD2Rを含む側坐核投射ニューロンは、側坐核機能において異なる役割を持つことが示唆された。また、学習行動の発現を制御する神経回路を解析するために、オペラント条件付けの弁別課題やリアクションタイム課題を用い、行動の評価系を確立した。第二に、イムノキシン細胞標的法を改変し、特定のニューロンの神経伝達を一過性に抑制する技術を開発した。ヒトインターロイキン-2 受容体  $\alpha$  サブユニット(IL-2R $\alpha$ ) を認識する抗体領域に破傷風菌毒素の軽鎖ドメインを連結した融合タンパク質(イムノテタヌトキシン)を精製した。この分子を遺伝子改変マウスに投与することによって、一過性の行動変化と軽鎖ドメインによる基質タンパク質の分解が誘導された。これらの結果から、イムノテタヌトキシンは、標的ニューロンの神経伝達を一過性に抑制するために有益なことが示唆された。第三に、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を開発した。狂犬病ウイルス糖タンパク質をエンベロープとする HIV-1 由来の自己不活型レンチウイルスベクターを作製し、このベクターはマウスおよびサル脳内において逆行性輸送を介する高頻度な遺伝子発現効率を有することを明らかにした。また、IL-2R $\alpha$  を導入遺伝子とするウイルスベクターを作製し、イムノキシン細胞標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、まず、小林グループとの連携により、サルにおける遺伝子改変技術の応用を

目指して、新規レンチウイルスベクターの開発を行った。具体的には、自己不活型 HIV-1 レンチウイルスベクターを用いて、高い逆行性輸送効率を示すウイルスベクターの開発に取り組んだ結果、自己不活型 HIV-1 レンチウイルスベクターの外皮タンパク質を狂犬病ウイルス由来の糖タンパク質に置換して作製した新規ベクターが、サル脳内で高い逆行性輸送を示すことを明らかにした。平成20年度はこのように優れた逆行性感染能を有する組換え体レンチウイルスベクターを利用して、イムノキシン神経路標的法の確立を目指す。具体的には、インターロイキンタイプ2アルファ受容体を発現する組換え体ウイルスベクターをサルやラットの大脳基底核(特に線条体)に注入し、大脳皮質、黒質、視床に注入したイムノキシンによって、皮質線条体神経路、黒質線条体神経路、視床線条体神経路が選択的に除去されることを検証する。また、ラットを用いて、側坐核におけるドーパミン神経支配が報酬情報に基づく行動選択にどのような役割を果たすかについて検討した。本研究では、ADHD の主な症状である衝動性行動に着目し、その delay-discounting 感受性を行動学的あるいは分子生物学的に解析した結果、(1)側坐核のコア領域とシェル領域において、D2ドーパミン受容体の活性がdelay-discounting感受性を調節している、(2)D2ドーパミン受容体がコア領域とシェル領域で逆の作用を示す、(3)その違いはシェルにのみ存在し、コアには存在しない MEK 活性に依存する、ということを示した。

宮地グループは、高田グループと共同で、霊長類神経系への遺伝子導入のため開発された、新規レンチウイルスベクターのテストを行った。その結果、自己不活型 HIV-1 レンチウイルスベクターの外皮タンパク質を狂犬病ウイルス由来の糖タンパク質に置換して作製した新規ベクターが、サル脳内で高い逆行性輸送性および高い遺伝子導入効率を示すことを明らかにした。また、幼弱個体の脳への遺伝子導入を目指し、脳内の微小な標的への高精度の注入を実現すべく、MRI ナビゲーションシステムの改良に取り組んだ。いくつかの方法を検討した結果、MRI ナビゲーションシステムと、樹脂製および金属製脳定位固定装置との組み合わせで、かなりの高精度を得ることができた。今後は、現在までに確立されたこれらの技術を用い、神経系への遺伝子導入法およびイムノキシン神経路特異的細胞標的法の確立を目指す。特に、中脳ドーパミン系の、脳および行動の発達に与える影響を明らかにする為、幼弱個体への遺伝子導入法およびイムノキシン神経路特異的細胞標的法の確立を目指す。また、ウイルスによるイムノキシン細胞標的法の補完する技術として、クロリン e6-ビーズの逆行性輸送と光反応を用いた神経投射選択的細胞標的法も検討した。実験の結果、クロリン e6-ビーズは、マウスの神経系においては取り込み・逆行性輸送の効率も高く、皮質表面の細胞体からの投射を除去するには非常に有効な方法であることが確かめられた。一方、サルに於いては、逆行性輸送効率が比較的低く、また、脳溝の深部にある細胞体で光反応を起こすことが困難であるなど、改良の余地があることがわかった。

初山グループは、大脳基底核および前脳基底核におけるシナプス伝達機構および修飾機構を解明する目的でラット・マウス脳スライスを用いた電気生理学的解析を行っている。平成19年度は、前脳基底核の興奮性シナプス伝達におけるドーパミンD1型受容体とP/Q型カルシウムチャンネルとの選択的共役を明らかにした。次いで、前脳基底核の興奮性シナプス伝達において、カルシウムチャンネルサブタイプの中で、N型の関与は生後発達(P21-P42)に伴って減少し、一方P/Q型チャネ

ルの関与は増加した。ドーパミン D1 型受容体アゴニストによるシナプス前抑制は、P/Q 型チャンネル関与は増加に伴って増加した。生後発達などの段階においても、P/Q 型チャンネルブロッカーの効果は平衡に達した後は D1 型受容体アゴニストによるシナプス前抑制は遮断された。ドーパミン D1 型受容体はアデニル酸シクラーゼ系を活性化するサブタイプある。同系の活性化剤である forskolin によるシナプス伝達抑制効果も、D1 型受容体アゴニストによる抑制効果同様、生後発達に伴って増大した。生後発達などの段階においても、forskolin の効果が平衡に達した後は D1 型受容体アゴニストによるシナプス前抑制は遮断された。以上の結果から、D1 型受容体と P/Q 型チャンネルおよびアデニル酸シクラーゼ系との選択的共役は、生後発達段階で不変と考えられる。野生型マウスおよびラットでは、線条体の GABA 性シナプス伝達においてドーパミン D2 型受容体と N 型カルシウムチャンネルが選択的に共役して GABA 遊離を制御している。D2 受容体ノックアウトマウスでは、D2 受容体を介する抑制の消失とともに、GABA 性シナプス伝達に関与するカルシウムチャンネルの中で、N 型チャンネルの関与が有意に減少していた。D2 型受容体と N 型カルシウムチャンネルとの密接は機能連関が示唆された。

那波グループは、上皮成長因子をラット線条体へポンプ投与し、In vivo での本シグナルとドーパミン機能との関係を明らかにしようと試みた。成熟ラットへの上皮成長因子の脳内投与はプレパルスインヒビションやラテント学習能を障害するが、COX2 阻害剤の慢性投与により改善することが出来る。また、上皮成長因子シグナルの阻害剤や COX2 阻害剤も同様に、メタアンフェタミンによる認知行動障害を低下させる。このようにプロスタグランジンは、脳内ドーパミン機能を修飾する重要な分子群であることが判明した。

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(AD/HD)の動物モデルと考えられている。曾良グループは 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て、選択的な NET 阻害薬がこの ADHD モデルの多動および衝動性を抑制する結果を得た。本年度はこの ADHD モデルにおける選択的 NET 阻害薬であるニソキセチンの脳内の作用機序を神経興奮マーカーである c-Fos を用いて検討した。DAT 欠損マウスの行動障害を改善する用量でニソキセチンを投与すると、注意機能などの認知機能を担う内側前頭前野、衝動性に関与する眼窩前頭前野や側坐核、そして扁桃体や腹側被蓋野内側部で c-Fos 陽性細胞の有意な増加が観察された。一方、線条体、海馬、視床、黒質などの他の領域では c-Fos 陽性細胞が見られない、もしくはニソキセチン濃度に依存しない c-Fos 陽性細胞が観察された。さらに、神経細胞マーカーと逆行性神経標識法を用いた研究より、内側前頭前野のグルタミン酸作動性神経である錐体細胞の神経興奮を見出した。

### 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)

#### 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 (財団法人 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)

#### 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システムの解析

#### (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)

#### 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)

#### ②研究項目

・ドーパミンによるシナプス伝達と可塑性の調節

#### (5) 那波グループ

①研究者名: 那波 宏之 (新潟大学 脳研究所 分子神経生物学分野)

#### 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 (東北大学大学院医学研究科 神経・感覚器病態学講座 精神・神経生物学分野)

#### 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)

- Kato, S., Inoue, K., Kobayashi, K., Yasoshima, Y., Miyachi, S., Inoue, S., Hanawa, H., Shimada, T., Takada, M., and Kobayashi, K. Efficient gene transfer via retrograde transport in rodent and primate brains using a human immunodeficiency virus type 1-based vector pseudotyped with rabies virus glycoprotein. **Human Gene Ther.** 18 (11): 1141–1152 (2007).
- Kobayashi, K. Controlled cell targeting system to study the brain neural circuitry. **Neurosci. Res.** 58 (2): 118–123 (2007).
- Saino-Saito, S., Cave, J.W., Akiba, Y., Sasaki, H., Goto, K., Kobayashi, K., Berlin, R.A., and Baker, H. ER81 and CaMKIV identify anatomically and phenotypically defined subsets of mouse olfactory bulb interneurons. **J. Comp. Neurol.** 502 (4): 485–496 (2007).
- Wakamatsu, M., Ishii, A., Ukai, Y., Sakagami, J., Iwata, S., Ono, M., Matsumoto, K., Nakamura, A., Tada, N., Kobayashi, K., Iwatsubo, T., and Yoshimoto, M. Accumulation of phosphorylated  $\alpha$ -synuclein dopaminergic neurons of transgenic mice that express human  $\alpha$ -synuclein. **J. Neurosci. Res.** 85: 1819–1825 (2007).
- Miura, M., Saino-Saito, S., Masuda, M., Kobayashi, K., and Aosaki, T. Compartment-specific modulation of GABAergic synaptic transmission by  $\mu$ -opioid receptor in the mouse striatum with green fluorescent protein-expressing dopamine islands. **J. Neurosci.** 27 (36): 9721–9728 (2007).
- Masuda, T., Sakuma C., Taniguchi, M., Kobayashi, K., Kobayashi, K., Shiga, T., and Yaginuma, H. Guidance cues from the embryonic dorsal spinal cord chemoattract dorsal root ganglion axons. **Neuroreport** 18 (16): 1645–1649 (2007).
- Appleyard, S.M., Marks, D., Kobayashi, K., Okano, H., Low, M.J., and Andresen, M.C. Visceral afferents directly activate catecholamine neurons in the solitary tract nucleus. **J. Neurosci.** 27 (48): 13292–13302 (2007).
- Wakamatsu, M., Ishii, A., Iwata, S., Sakagami, J., Ukai, Y., Ono, M., Kanbe, D., Muramatsu, S.I., Kobayashi, K., Iwatsubo, T., and Yoshimoto, M. Selective loss of nigral dopamine neurons induced by overexpression of truncated human  $\alpha$ -synuclein in mice. **Neurobiol. Aging.** 29 (4): 574–585 (2008).
- Tachibana, Y., Kita, H., Chiken, S., Takada, M., and Nambu, A. Motor cortical control of internal pallidal activity through glutamatergic and GABAergic inputs in awake monkeys. **Eur. J. Neurosci.** 27:238–253 (2008).
- Kanamatsu, T., Otuki, T., Tokuno, H., Nambu, A., Takada, M., Okamoto, K., Watanabe, H., Umeda, M., and Tsukada, Y. Changes in the rates of the tricarboxylic acid (TCA) cycle and glutamine synthesis in the monkey brain with hemiparkinsonism induced by intracarotid infusion of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): studies by non-invasive

<sup>13</sup>C-magnetic resonance spectroscopy. *Brain Res.* 1181:142-148 (2007).

- Okamoto, H., Isomura, Y., Takada, M., and Fukai, T. Temporal integration by stochastic recurrent network dynamics with bimodal neurons. *J. Neurophysiol.* 97:3859-3867 (2007).
- Tsubo, Y., Takada, M., Reyes, A., and Fukai, T. Layer and frequency dependences of phase response properties of pyramidal neurons in rat motor cortex. *Eur. J. Neurosci.* 25:3429-3441 (2007).
- Fujiwara-Tsukamoto, Y., Isomura, Y., Imanishi, M., Fukai, T., and 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.* 25:2713-2725 (2007).
- Lu, X., Miyachi, S., Ito, Y., Nambu, A., and Takada, M. Topographic distribution of output neurons in cerebellar nuclei and cortex to somatotopic map of primary motor cortex. *Eur. J. Neurosci.* 25:2374-2382 (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).
- 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., and Mochizuki, H. Neuronal specificity of  $\alpha$ -synuclein toxicity and effect of parkin co-expression in primates. *Neuroscience* 144:743-753 (2007).
- Momiyama, T. and 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.* 580:103-117 (2007).
- Mizuno, M., Kawamura, H., Takei, N., and Nawa H. The anthraquinone derivative Emodin ameliorates neurobehavioral deficits of a rodent model for schizophrenia. *J. Neural Transm.* 115:521-530 (2008).
- Tohmi, M., Tsuda, N., Zheng, Y., Mizuno, M., Sotoyama, H., Shibuya, M., Kawamura, M., Kakita, A., Takahashi, H., and Nawa H. The cellular and behavioral consequences of interleukin-1 alpha penetration through the blood-brain barrier of neonatal rats: a critical period for efficacy. *Neuroscience* 150(1):234-250 (2007).
- Mizuno, M., Sotoyama, H., Narita, E., Kawamura, H., Namba, H., Zheng, Y., Eda, T., and Nawa H. A cyclooxygenase-2 inhibitor ameliorates behavioral impairments induced by striatal administration of epidermal growth factor. *J. Neurosci.* 27(38):10116-10127 (2007).
- Doi, N., Itokawa, M., Hoshi, Y., Arai, M., Furukawa, A., Ujike, H., Sora, I., and Yoshikawa, T. A resistance gene in disguise for schizophrenia? *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 144(2):165-173 (2007)
- Harburg, G.C., Hall, F.S., Harrist, A.V., Sora I, Uhl, G.R. and Eisch, A.J. Knockout of the mu

opioid receptor enhances the survival of adult-generated hippocampal granule cell neurons. *Neuroscience*. 144(1):77–87 (2007)

- Numachi Y, Shen H, Yoshida S, Fujiyama K, Toda S, Matsuoka H, Sora I, Sato M. Methamphetamine alters expression of DNA methyltransferase 1 mRNA in rat brain. *Neurosci. Lett.* 414: 213–217 (2007)
- Fukushima, S., Shen, H., Hata, H., Ohara, A., Ohmi, K., Ikeda, K., Numachi, Y., Kobayashi, H., Hall, F.S., Uhl, G.R., and Sora, I. Methamphetamine-induced locomotor activity and sensitization in dopamine transporter and vesicular monoamine transporter 2 double mutant mice. *Psychopharmacology* 193(1):55–62 (2007)
- 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., and Iyo, M. Identification of functional polymorphisms in the promoter region of the human PICK1 gene and their association with methamphetamine psychosis. *Am. J. Psychiatry* 164: 1105–1114 (2007)
- Ikeda, M., Ozaki, N., Suzuki, T., Kitajima, T., Yamanouchi, Y., Kinoshita, Y., Kishi, T., Sekine, Y., Iyo, M., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Sora, I., Ujike, H., Inada, T., and Iwata, N. Possible association of beta-arrestin 2 gene with methamphetamine use disorder, but not schizophrenia. *Genes Brain Behav.* 6 (1):107–112 (2007)
- Yamamoto, H., Kamegaya, E., Hagino, Y., Imai, K., Fujikawa, A., Tamura, K., Enokiya, T., Yamamoto, T., Takeshima, T., Koga, H., Uhl, G.R., Ikeda, K., and Sora, I. Genetic deletion of vesicular monoamine transporter-2 (VMAT2) reduces dopamine transporter activity in mesencephalic neurons in primary culture. *Neurochem. Int.* 51: 237–244 (2007)
- Numachi, Y., Ohara, A., Yamashita, M., Fukushima, S., Kobayashi, H., Hata, H., Watanabe, H., Hall, F.S., Lesch, K.P., Murphy, D.L., Uhl, G.R., and Sora, I. Methamphetamine-induced hyperthermia and lethal toxicity: role of the dopamine and serotonin transporters. *Eur. J. Pharmacol.* 572: 120–128 (2007)
- Job, M.O., Tang, A., Hall, F.S., Sora, I., Uhl, G.R., Bergeson, S.E., and Gonzales, R.A. Mu opioid receptor regulation of ethanol-induced dopamine response in the ventral striatum: evidence of genotype specific sexual dimorphic epistasis. *Biol. Psychiat.* 62 (6): 627–634 (2007)
- Arai, M., Obata, N., Kockelkorn, T.T., Yamada, K., Toyota, T., Haga, S., Yoshida, Y., Ujike, H., Sora, I., Ikeda, K., Yoshikawa, T., and Itokawa M. Lack of association between polymorphisms in the 5' upstream region of the DISC1 gene and mood disorders. *Psychiatric Genet.* 17(6):357 (2007)
- Kishimoto, M., Ujike, H., Motohashi, Y., Tanaka, Y., Okahisa, Y., Kotaka, T., Harano, M., Inada, T., Yamada, M., Komiyama, T., Hori, T., Sekine, Y., Iwata, N., Sora, I., Iyo, M., Ozaki, N., and Kuroda, S. The dysbindin gene (DTNBP1) is associated with methamphetamine psychosis.

Biol. Psychiat. 15;63(2):191-196 (2008)

- Morita Y, Ujike H, Tanaka Y, Kishimoto M, Okahisa Y, Kotaka T, Harano M, Inada T, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S. The glycine transporter 1 gene (GLYT1) is associated with methamphetamine-use disorder. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 5;147(1):54-8 (2008)
- Uhl, G.R., Drgon, T., Liu, Q.R., Johnson, C., Walther, D., Ujike, H., Komiyama, T., Harano, M., Sekine, Y., Inada, T., Ozaki, N., Iyo, M., Iwata, N., Yamada, M., Sora, I., Chen, C.K., Liu, H.C., and Lin, S.K. Genome-wide association for methamphetamine dependence: convergent results from two samples. *Arch. Gen Psychiatry.* 65(3):345-55 (2008)
- Otani, K., Ujike, H., Sakai, A., Okahisa, Y., Kotaka, T., Inada, T., Harano, M., Komiyama, T., Hori, T., Yamada, M., Sekine, Y., Iwata, N., Iyo, M., Sora, I., Ozaki, N., and Kuroda, S. Reduced CYP2D6 activity is a negative risk factor for methamphetamine dependence. **Neurosci. Lett.** 434(1):88-92 (2008)

(in press)

- Tsuda, N., Mizuno, M., Yamanaka, T., Komurasaki, T., Yoshimoto, M., and Nawa, H. Common behavioral influences of the ErbB1 ligands transforming growth factor alpha and epiregulin administered to mouse neonates. **Brain Dev.** (in press) (2008).

## (2) 特許出願

平成 19 年度 国内特許出願件数:1 件 (CREST 研究期間累積件数:2 件)