薬物依存における脳内報酬系細胞の機能変化に関する電気生理学的検討

天野 託¹⁾, 関 貴弘¹⁾, 松林 弘明¹⁾, 笹 征史²⁾, 酒井 規雄¹⁾

要約: メタアンフェタミン (MAP) を5日間反復投与し、側坐核ニューロンと腹側被蓋野ドパミンニューロンのドパミンレセプターに対する感受性を検討した。MAP 最終投与後5日後では、生体位の実験において、マイクロイオントホレーシスにより投与したドパミンおよび MAP 対し、側坐核のニューロンは過感受性を示した。また、スライスパッチクランプ法を用いた実験でも、生体位と同様に D2 レセプターに対する感受性の亢進が起こっていた。腹側被蓋野ドパミンニューロンの D1 および D2 両レセプターもドパミンに対する感受性亢進が起こっていることが、スライスパッチクランプ法を用いた検討でも明らかになった。さらに、最終投与後5日後において、実験終了後のピペットから回収した mRNA を RT-PCR により増幅した結果、側坐核ニューロンにはドパミン D1 および D2L レセプターの mRNA が存在していたが、両受容体の mRNA の発現パターンは生食投与群および MAP 投与群で、変化は認められなかった。以上の事から、MAP 反復投与により、腹側被蓋野ドパミンおよび側坐核ニューロンにおいてドパミンレセプターの過感受性が起こると考えられる。しかし、ドパミンレセプターサブタイプの分画に変化がなく、おそらく細胞表面で作用する D2 レセプター密度の増加か、細胞内伝達系の変化により D2 レセプターの機能が亢進している可能性が考えられる。MAP による D2 レセプターの感受性の変化にプロテインキナーゼ C (PKC) が関与しているかを GFP 標識 PKC (PKC-GFP) のトランスロケーションをコンフォーカルレーザー顕微鏡下に観察し検討した。MAP の急性投与は SHSY-5Y 細胞

において PKC-GFP のトランスロケーションを引き起こさなかった。

はじめに

覚せい剤であるメタアンフェタミン (MAP) やアンフェタミンの精神依存の強さはコカインやモルヒネより弱く、アルコールと同等かそれ以上であり、これら薬物により明瞭な身体依存は形成されないとされている。覚せい剤の長期使用により、幻覚・妄想状態等の精神病様症状を生じることが知られている。このような精神病様症状は、治療によって軽快するが、MAP の再使用、或いは心理社会的なストレスで再燃する (1)。この現象は感作 (sensitization) あるいは逆耐性現象と呼ばれ統合失調症の発症脆弱性の概念として注目されている。同様に動物実験においても MAP を反復投与すると常同行動・自発運動量が増加し、長期断薬後においても以前には効果を示さなかった少量の MAP の投与でこの常同行動・自発運動量の増加が再現されることが知られている (2)。この現象も逆耐性現象あるいは行動の感作と呼ばれ統合失調症発症モデルとして使用されている (2-4)。これらの異常行動はいずれも、ハロペリドールなどのドパミン D2 受容体遮断薬によって抑制されることから D2 受容体を介する反応と考えられている。覚せい剤連用による逆耐性あるいは行動感作の発現は神経細胞とそのネットワークにおける変容によるものと考えられる。本稿では覚せい剤反復投与による神経細胞機能変容について我々の研究成績を中心に述べてみたい。

キーワード: メタアンフェタミン, ドパミンレセプター, 逆耐性, 依存, 電気生理学

¹⁾ 広島大学 大学院 医歯薬学総合研究科 創生医科学専攻 病態探究医科学講座 神経精神薬理学教室
(〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3)

e-mail: t-amano@hiroshima-u.ac.jp

²⁾ 渚病院 (〒573-1183 枚方市渚南町 24-31)

原稿受領日: 2005 年 2 月 24 日, 会誌編集委員会依頼原稿

Title: Electrophysiological analysis of brain reward system in drug addiction and dependency

Author: Taku Amano, Takahiro Seki, Hiroaki Matsubayashi, Masashi Sasa, Norio Sakai

図1 実験のスケジュール (A). In vivo (B) とスライスパッチ (C) 実験概略図

1. ドパミン系細胞に対する覚せい剤の作用

中枢神経系におけるドパミン神経系は、①腹側被蓋野に存在するドパミン産生細胞から大脳皮質前頭野・辺縁系へ投射する、腹側被蓋野-大脳辺縁系、②黒質緻密部に存在するドパミン細胞から線条体へ投射する、黒質-線条体系および③視床下部のドパミン細胞から下垂体後葉に投射する、視床下部-下垂体系の3経路から成る。その中で、逆耐性現象における可逆性変化は①の経路である腹側被蓋野のA₁₀ドパミンニューロンから側坐核への投射経路の過剰活動が重要な役割を果たしていると考えられている。

視床から入力を受ける側坐核ニューロンはドパミンD₂受容体を介して腹側被蓋野からドパミン性抑制を受けている(5-8)。また、麻酔ラットを用いた研究において側坐核ニューロン活動はマイクロイオントホレーシス法により記録ニューロン近傍に投与したメタンフェタミン(MAP)によって抑制され、この抑制はドパミンD₁/D₂受容体アンタゴニストのハロペリドールによって拮抗された。このことから、MAPによる側坐核ニューロンの抑制は、MAPがドパミン神経末端からドパミンを遊離し、かつ再取り込みの抑制によりシナプス領域にドパミンを増量させた結果であると考えられる(9)。そこで我々はメタンフェタミン

の反復投与後において、側坐核ニューロン活動にどのような変化が起こるかを明らかにするため、次のような実験を行った(6)。

2. in vivoにおける検討 (6)

成熟雄性ウイスターラットに、メタンフェタミン5 mg/kg, i.p. (MAP投与群) もしくは生理的食塩水(PS投与群)を毎日1回、腹腔内へ5日間投与した(図1A)。最終投与24~30時間、5日および10日後に抱水クロラル麻酔下に動物を脳定位固定台に固定し、実験を行った。7極微小ガラス管に張り合わせたガラス管微小電極を用い、側坐核のニューロン活動を細胞外に記録した。7極微小ガラス管には1Mグルタミン酸、0.2Mドパミン、0.2Mメタンフェタミン、30mMハロペリドール、2MNaClなどを充填し、これらを記録ニューロン近傍にマイクロイオントホレーシス法により投与した(図1B)。刺激電極を視床束傍核(視床: Pf)に刺入し、この電極を介して刺激を与えることによりスパイクを生ずる側坐核ニューロンについて検討をおこなった。

1) 視床誘発スパイクに対する検討

視床を刺激すると側坐核のニューロンに順行性のスパイクが得られる(図2A)。PS群において、視床誘発スパイクは、マイクロイオントホレーシス法により

図2 ABC: 生理食塩水処置ラット (PS 群) において視床束傍核刺激により側坐核ニューロンに発生するスパイクのドパミンによる抑制作用 (A). 視床束傍核刺激誘発側坐核ニューロンスパイクに対するドパミン (B) およびメタアンフェタミン (C) の用量作用曲線.

▲: 視床束傍核刺激, 数値はマイクロイオントホレーシス法により投与した用量 (電流: nA) を示す. 縦軸 (B, C) は視床を 1.4 秒毎に 10 回刺激を与えた時に得られるスパイク数の 1 回刺激あたりの平均スパイク数を表す.

DEF: 生理食塩水投与ラット (PS 投与群) におけるグルタミン酸誘発スパイクに対するドパミンおよびメタアンフェタミンによる抑制作用 (D). グルタミン酸誘発スパイクに対するドパミン (E) およびメタアンフェタミン (F) の用量作用曲線.

数値はマイクロイオントホレーシス法により投与した用量 (電流: nA) を示す. 縦軸 (E, F) はグルタミン酸によって誘発される 1 秒間当りの最大スパイクを 100% とし, ドパミンまたはメタアンフェタミン投与下のグルタミン酸誘発スパイク数の最大を%で表す. (文献 6 より改変)

投与したドパミンおよびメタアンフェタミン (MAP) によって抑制された (図 2A). 視床に 1.4 秒に 1 回の頻度で刺激を加え連続 10 回のスパイク発火数を測定し, 1 回の刺激あたりに発火する平均をスパイク数と定めた. このスパイク数を縦軸に, ドパミン, MAP の用量 (イオントホレーシス装置に流した電流) を横軸に

用量反応曲線を作成し, このスパイク数を 50% 抑制する電流値である EC_{50} 値を求めて比較検討した. ドパミン, MAP による視床スパイクの抑制は用量依存的であった (図 2B, C). メタアンフェタミンを 5 日間反復投与した後, 最終投与 24 ~ 30 時間後においては, ドパミンは用量依存性に視床誘発スパイクを抑制したが, PS 投与群に比べ有意に高用量を要し, EC_{50} 値は高値であった. また, 最終投与 24 ~ 30 時間後においてはメタアンフェタミンに対する感受性も低下し, EC_{50} 値は 100 nA 以上であった. このことは断薬 24 ~ 30 時間後においては側坐核ニューロンはドパミンとメタアンフェタミンに対して低感受性になることを示している. 一方, MAP 最終投与 5 日後においては, 側坐核ニューロンはドパミンおよびメタアンフェタミンに対し感受性の亢進を示した. スパイクの抑制を起こすドパミンおよび MAP の EC_{50} 値は, PS 投与群よりも有意に低値であった (図 2B, C). しかし, MAP 最終投与 10 日後においては, 側坐核のニューロンのドパミンおよび MAP に対する反応性は PS 投与群と同様のレベルに復した (図 2B, C). ドパミンと MAP による視床誘発スパイクの抑制はハロペリドールによって, いずれも拮抗された. このことからメタアンフェタミンによる抑制も遊離されたドパミンがドパミン受容体に働いたため惹起されたと考えられる. この場合関与するドパミン受容体は D1/D2 および D3 受容体であると考えられる (5, 6, 10).

2) グルタミン酸誘発スパイクに対する検討

側坐核ニューロンの自発発火はきわめて低い. このニューロンにグルタミン酸をイオントホレーシス法により投与すると発火の亢進が認められる (図 2D). PS 投与群において, 側坐核ニューロンのグルタミン酸誘発スパイクは, ドパミンおよび MAP により用量依存的に抑制された (図 2E, F). グルタミン酸によって誘発される 1 秒間の最大スパイク数を 50% 抑制する EC_{50} 値は, 視床誘発スパイクに対するものと同程度であった. これらの抑制は, ハロペリドール 40 nA により, いずれも拮抗された.

メタアンフェタミン最終投与 24 ~ 30 時間後においては視床誘発スパイクの場合と同様, ドパミンおよびメタアンフェタミンの用量作用曲線は右方にシフトし, 側坐核ニューロンはドパミンとメタアンフェタミンに低感受性を示した. ドパミンの EC_{50} 値は高値を示し, メタアンフェタミンの作用は認められなかった. 一方, メタアンフェタミン最終投与 5 日後においては視床スパイクの場合と同様, ドパミンおよびメタアンフェタミンに対する感受性は亢進し, 用量作用曲線は左方移

動した (図 2E, F). ドパミンおよびメタアンフェタミンの EC_{50} 値は, PS 投与群と比較して有意に低値を示した. メタアンフェタミン最終投与 10 日後にはドパミンおよびメタアンフェタミンのグルタミン酸誘発スパイク抑制効果はコントロール群と同様のレベルに復した (図 2E, F).

3. In vitroでの検討

1) 腹側被蓋野ドパミンニューロンにおける検討 (11)

生体位においては, 上記のように MAP を 5 日間反復投与した場合, 側坐核ニューロンはマイクロイオントホレーシス法により投与したドパミンおよび MAP に対し, 最終投与後 24 ~ 30 時間後においては低感受性を示し, 最終投与後 5 日後においては過感受性を示し, 10 日後には生理的食塩水投与群の動物におけると同程度の感受性を示した. そこで, 同様の処置により, 腹側被蓋野ドパミンニューロンのドパミンに対する感受性に変化が起こるか否かについてスライス標本を用い, パッチクランプ法により検討を行った (11).

雄性 Wistar ラット (生後 7 日齢より) に MAP (1 mg/kg/ 日, s.c.) を連続 5 日間投与し, コントロール群として同用量の生理的食塩水 (PS) を同様に投与した (図 1A, C).

最終投与より 5 日後に断頭し, 氷冷下に腹側被蓋野を含む厚さ 150 ~ 200 μ m のスライス標本を作成し, 通常的人工脳脊髄液 (イオン組成 (mM) は: NaCl, 113; KCl, 3; $NaHCO_3$, 25; NaH_2PO_4 , 1; glucose, 11; $CaCl_2$, 2; $MgCl_2$, 1; pH 7.4) にて灌流している小水槽内に保持した. パッチ電極 (イオン組成 (mM) は: K-gulphonate, 130; KCl, 10; NaCl, 9; $MgCl_2$, 1; HEPES, 10; EGTA, 0.2; pH 7.4) を用い, 顕微鏡直視下に腹側被蓋野ドパミンニューロンを同定し, 室温下にホールセル記録を行った. 薬物は 1 ~ 3 ml/min 速度で灌流している液中に投与した.

腹側被蓋野ドパミンニューロンの特徴は, 静止膜電位は -50 ~ -60 mV であり, 深くて, 長い潜時 (10 mV, 300 msec 以上) をもつ afterhyperpolarization を有し, 一般に 2-3 Hz 以下の低頻度の自発発火が認められる. また, 細胞に 1 秒間の過分極性の step pulses を加えると, 膜電位が過分極になるほど, 膜電位に time-dependent sag (time-dependent voltage sag or time dependent hyperpolarizing rectification) が観察される事が特徴である (11-14). これらの電気生理学的特徴からドパミン細胞同定し実験に使用した.

電流固定下に電位変化を測定するとドパミンニューロンはドパミンおよび D2 レセプターアゴニストであ

る talipexole により用量依存的に過分極を示した. その過分極は PS 投与群より MAP 投与群で有意に増大していた (図 3A, B, D). 一方, MAP および SKF38393 (D1 アゴニスト) の単独投与は生理的食塩水 (生食) 投与群も MAP 最終投与群においても膜電位に影響を及ぼさなかった (図 3C, D). しかし, SKF38393 は talipexole との同時投与により, talipexole 単独投与よりもさらに大きな過分極が認められ, この D1 アゴニストによる D2 アゴニスト作用の増大効果は MAP 投与群の投与中止 5 日後にさらに増大した (図 3D).

腹側被蓋野ドパミンニューロン活動はその樹状突起から遊離されるドパミンにより D2 レセプター (オートレセプター) を介して抑制される. この抑制はオートレセプターを介してカリウムチャネルが活性化・開口し, 細胞外に K^+ が流出して過分極が起こることによると考えられる. また, D1 レセプターの活性化のみではドパミンニューロンに変化はきたさないが, D2 レセプターの活性化と同時に D1 レセプターが活性化されると, D2 アゴニストの作用が増大する. つまり, D1 アゴニストは単独では効果がないが, D2 アゴニストによる過分極に対し相乗的に作用すると考えられる. D1 アゴニストと D2 アゴニストの同時投与による過分極から D2 アゴニスト単独による過分極を差し引いたものが D1 アゴニストの作用と考えられ, その差 (D1 アゴニストによる効果) が生食群よりも MAP 投与群の方がより大きくなったことから D1 レセプターを介する反応も MAP 投与群で亢進していると考えられる.

2) 側坐核ニューロンにおける検討

上記のように, MAP の反復投与により, 生体位の実験下の側坐核ニューロンはドパミンおよび MAP に対し, 最終投与後 5 日後においては過感受性を示した. そこで, 同様の MAP の反復投与により, 側坐核ニューロンで過感受性が起こるか否かを検討する為に, IR-DIC (赤外線カメラ) を用いスライスパッチクランプ法を行い, 側坐核ニューロンでの, 感受性の変化を検討した. MAP (1 mg/kg/ 日, i.p.: MAP 投与群) あるいは生理的食塩水 (PS 投与群) を, 生後 5 週目の雄性 Wistar ラットに 5 日間反復投与し, 最終投与より 5 日後に断頭し, 氷冷下に側坐核を含む厚さ 500 μ m のスライス標本を作成し実験に使用した. 人工脳脊髄液 (灌流液) およびパッチ電極液は上記組成のものを使用した.

側坐核ニューロンはドパミンレセプターの存在を電気生理学的に判別できないため, ドパミンに対して反

図3 生理食塩水投与 (PS 投与群) とメタアンフェタミン投与 (MAP 投与群) ラットにおける、腹側被蓋野 (VTA) ドパミンニューロンに対するドパミンの抑制効果 (A). PS 投与群と MAP 投与群におけるドパミン (B), MAP (C), タリペキソール (D2 アゴニスト) (D) および SKF38393 (D1 アゴニスト) (D) の VTA ドパミンニューロンの膜電位に対する用量作用曲線。横軸は濃度。縦軸は過分極の度合いを示す。(文献 11 より改変)

応のあったものを使用した。側坐核ニューロンにおける、PS 投与群と MAP 投与群の、静止膜電位、大きさ (直径)、膜容量 (capacitance) および input resistance には有意の差は認められなかった。PS 投与群では検討したすべてのニューロンでは自発発火は認められなかったが、MAP 投与群では約 80% のニューロンに自発発火が認められた。この自発発火はおそらくグルタミン酸などの放出や GABA の抑制が関与していると考えられるが、詳細については今後の検討課題の一つである。

今回はドパミン受容体の過分極の強度についてのみ検討した。PS 投与群および MAP 投与群の両群について電流固定下にドパミン 1 ~ 100 μ M および MAP 1 ~ 100 μ M を投与した場合、両群のニューロンに用量依存性の過分極が認められた (図 4)。生食投与群よりも MAP 投与群において有意に大きなドパミンおよび MAP による過分極が認められた (図 4B, C)。さらに、D2/D3 アゴニストのキンピロール (1 ~ 100 μ M) を投与した場合にも用量依存性の過分極が認められ、キンピロールによる過分極も生食投与群よりも MAP 投与群において、有意に大きくあらわれた (図

4D)。また、実験終了後の電極内に得た mRNA を RT-PCR により増幅した結果、側坐核には D1, D2L および D3 レセプターが認められたが、D4 および D5 レセプターの mRNA は存在しなかった。さらに、生食群と MAP 投与群とにおいてドパミンレセプターサブタイプの分画には変化は認められなかった (データ提示なし)。

以上まとめると側坐核ニューロンの一般的電気生理学的性状は反復 MAP 投与によって変化しなかったが、ドパミン、MAP および D2/D3 アゴニストのキンピロールに対する過分極反応は PS 投与群より MAP 投与群において亢進していた。このことから MAP 反復投与による MAP に対する感受性の亢進は側坐核ニューロンの D2 レセプターに対して起こっていることが明らかになった。一方、実験終了後のニューロン内から得た mRNA を RT-PCR により増幅したところ、各ドパミンレセプターサブタイプ mRNA の発現パターンには変化が認められなかった。本法では mRNA の量的変化の定量はできないが、電気生理学的成績と考え合わせると、MAP 反復投与後のドパミンと MAP に対する感受性の亢進は、細胞表面で作用するドパミン

図4 生理食塩水投与（PS投与群）とメタンフェタミン投与（MAP投与群）ラットにおける、側坐核（Acc）ニューロンに対するドーパミンの抑制効果（A）、PS投与群とMAP投与群におけるドーパミン（B）、MAP（C）およびキンピロール（D2/D3アゴニスト）（D）のAccニューロンの膜電位に対する用量作用曲線。横軸は濃度、縦軸は過分極の度合いを示す。

D2レセプター密度が増加した可能性と、細胞内伝達系の変容によりD2受容体の機能が変化した可能性が考えられる。

4. メタンフェタミンによるD2受容体の感受性変化にプロテインキナーゼC（PKC）は関連するか？

タンパク質リン酸化酵素は、受容体の膜輸送やエンドサイトーシスの調節あるいは受容体自身のリン酸化により、その機能を修飾する。その中でもプロテインキナーゼC（PKC）は様々な機能性膜タンパク質の修飾にあづかる事が知られている。PKCはセリン・スレオニンリン酸化酵素で、受容体刺激による脂質代謝産物により活性化される。PKCは少なくとも10種類のサブタイプが報告され、その構造の違いからcPKC（classical PKC）、nPKC（novel PKC）とaPKC（atypical PKC）の3種類に大別されている。すなわち、cPKCの調節領域にはDGやホルボールエステルが作用する2つのC1ドメインとカルシウムが結合するC2ドメインが存在する。一方、nPKCにはC2ドメインがなく、aPKCにはC2ドメインのほかに1つのC1ドメインが欠損している(15)。これらサブタイプはcPKCとは

活性化機構が異なっていると考えられる。PKCは活性化される際に、細胞質から細胞膜あるいは、他の細胞内器官に局在が変化する（トランスロケーションする）事が明らかになっている(16)。MAPによるD2レセプターの感受性の変化にPKCが関与しているかを明らかにする目的で、まずMAP自身がPKCにトランスロケーションを引き起こしPKCを活性化させるか否かを検討した。

cPKCの代表として γ PKC、nPKCの代表として δ PKCおよびaPKCの代表として ζ PKCに蛍光タンパク質Green Fluorescent Protein（GFP）を融合したものをSHSY-5Y細胞（ヒト神経芽細胞腫由来でドーパミンを含有）に発現させMAPによるPKCのトランスロケーションをコンフォーカルレーザー顕微鏡で観察した。まずコントロール実験として、この細胞にカルバコール（1 mM）刺激を与えると、 γ -PKC-GFPは細胞膜へトランスロケーションを起こし、10分以内に細胞質に戻った（図5A）。しかし、MAP（100 μ M）の急性投与は、 γ -PKC-GFPの細胞膜へのトランスロケーションを引き起こさなかった（図5B）。同様に、MAP急性投与は δ -PKC-GFPも ζ -PKC-GFPのトランスロケーションも惹起しなかった。以上の結果より、

図5 SHSY-5Y細胞にGFP融合 γ -PKCを発現させた後、カルバコールによる γ -PKCのトランスロケーション(A)を観察した。メタンフェタミンによる刺激では γ -PKCによるトランスロケーション(B)は観察できなかった。スケール10 μ M。

MAPはPKCを細胞膜へトランスロケーションで、D2受容体の機能を変化させる可能性は少ないと考えられる。しかし、本データはMAPの単回急性投与における結果であり、MAPを長期暴露(慢性処置)した場合は、細胞膜へのトランスロケーションやPKCの活性化が起こる可能性も残しており、今後の検討課題でもある。

5. おわりに

薬物依存形成についての電気生理学的手法およびライブイメージング法を用いた実験戦略と結果について述べてきた。以上より、MAPを反復投与した場合、腹側被蓋野ドパミンニューロンおよび側坐核ニューロンは感受性亢進が起り、この現象はドパミンD1およびD2レセプターの感受性亢進によることが見出された。しかし、単一側坐核ニューロンのドパミン受容体サブタイプmRNAの発現パターンに変化はないことから、この感受性の亢進は細胞膜で作用するレセプター密度の増加か、細胞内伝達系の変化によりD2受容体の機能が亢進している可能性が考えられる。今後はこの現象とPKCを含めた細胞内情報伝達系との関わりについて検討していきたいと考えている。

謝辞：この総説を書くに当たり、この研究に従事していただいた広島大学 大学院医歯薬学総合研究科 神経・精神薬理学教室の皆様と同 薬効解析科学の井上 敦子先生にこの場を借りまして感謝の意を表します。また、薬理学サマースミナー2004の「ストレス、不安、依存—行動実験のあり方と戦略」に講師として発表の機会を与えて頂いた、星薬科大学の鈴木 勉先生と川崎医科大学の大熊 誠太郎先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Spielmann H, et al. Abstracts of the 23. ETS conference. 1995. p. 51.
- 2) Sato M, et al. Schizophr Bull. 1992;18(1):115-122.
- 3) Fujiwara Y, et al. Psychopharmacology. 1987;91(3):316-319.
- 4) Akiyama K, et al. Schizophr Res. 1994;12(3):251-257.
- 5) Ujike H, et al. Psychopharmacology (Berl). 1989;98(1):89-92.
- 6) Amano T, et al. Jpn J Pharmacol. 1994;65(3):293-295.
- 7) Amano T, et al. Ann N Y Acad Sci. 1996;80(1):136-147.
- 8) 天野託, 他. 日本アルコール・薬物医誌. 2002;37(1):31-40.
- 9) Hara M, et al. Neurosci Res. 1987;4(4):279-290.
- 10) Kamata K, et al. Life Sci. 1984;34(24):2419-2427.
- 11) Amano T, et al. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1995;19(1):105-116.
- 12) Amano T, et al. Neurosci Lett. 2003;347(2):89-92.
- 13) Grace AA, et al. Neuroscience. 1983;10(2):301-315.
- 14) Grace AA, et al. Neuroscience. 1983;10(2):333-348.
- 15) Grace AA, et al. Neuroscience. 1983;10(2):317-331.
- 16) 酒井規雄, 他. 日薬理誌. 2003;121(6):421-434.
- 17) Kraft AS, et al. J Biol Chem. 1982;257(22):13193-13196.

著者プロフィール

天野 託 (あまの たく)

広島大学 大学院医歯薬学総合研究科 神経・精神薬理学教室 (旧医学部薬理学教室), 講師, 医学博士.

◇ 1990 年関西医科大学卒業, 同年 4 月- '94 年 4 月京都大学医学部薬理学教室第 2 講座研究生, 同年 5 月- '96 年 5 月広島大学医学部医学科薬理学教室研究生, 同年 6 月より広島大学医学部医学科薬理学教室 助手, '02 年 4 月より広島大学 大学院医歯薬学総合研究科 神経・精神薬理学教室 助手, '03 年 4 月より現職. '96 年 10 月- '98 年 9 月ミシガン大学 Mental Health Research Institute に留学.

◇ 研究テーマ: 中枢神経薬理, 薬物依存, セロトントランスポーターの機能解析. ◇ 趣味: テニス, スキー, 映画鑑賞, スポーツ観戦.

関 貴弘 (せき たかひろ)

広島大学 大学院医歯薬学総合研究科 神経・精神薬理学教室 (旧医学部薬理学教室), 助手, 薬学博士.

◇ 1996 年京都大学薬学部製薬化学科卒業, '01 年同大学大学院薬学研究科博士課程, '01 年 4 月より現職.

◇ 研究テーマ: 中枢神経系におけるリン酸化酵素の働きと疾患への関与. ◇ 趣味: ゴルフ, スポーツ観戦, 競馬観戦.

松林 弘明 (まつばやし ひろあき)

広島大学 大学院医歯薬学総合研究科 神経・精神薬理学教室 (旧医学部薬理学教室), 助教授, 医学博士.

◇ 1983 年広島大学医学部医学科卒業, 同年広島大学 助手 医学部附属病院, '87 年竹原病院勤務, '89 年広島大学医学部薬理学講座 助手, '98 年同講師, '03 年 4 月より現職, '94-'96 年の間 米国メリーランド大学医学部薬理学教室留学.

◇ 研究テーマ: 神経・精神薬理学, 中枢型ニコチン受容体. ◇ 趣味: 海洋魚類生息調査.

酒井 規雄 (さかい のりお) 本誌 121 巻 6 号 434 頁 (2003 年) をご参照ください.

笹 征史 (ささ まさし) 本誌 123 巻 6 号 78A (2004 年) をご参照ください.