— 原 著 —

メタンフェタミン長期投与モルモットの行動変化ならびに
脳における免疫組織化学的变化

窪田 聡, 宮坂祥夫, 吉野峰生, 田中 謙, 井上堯子, 瀬田季茂

科学警察研究所
〒102 東京都千代田区三番町6**Behavioral Changes in Guinea Pigs Treated with Long-Term
Administration of Methamphetamine and Immunohistochemical
Changes in Their Brains**Satoshi Kubota, Sachio Miyasaka, Mineo Yoshino, Ken Tanaka, Takako Inoue
and Sueshige Seta*National Research Institute of Police Science
6, Sanban-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 102, Japan*

(Received 22 August 1996 ; Accepted 20 November 1996)

The aim of this study is to examine the stereotyped behaviors in animals treated with long-term methamphetamine (MAP) administration, and to clarify the correlation between these behaviors and changes in dopaminergic neuronal activity by immunohistochemistry.

Ten male guinea pigs weighing 300-350g were used as experimental animals. MAP was intraperitoneally injected into animals at a dose of 10mg/kg/day for 15 weeks. As a control group, ten animals were injected with normal saline solution. After observations on the behaviors for 15 weeks, all animals were subjected to the immunohistochemical examination for dopaminergic neuronal activity. Cryostat sections (20 μ m) obtained from the striatum, the substantia nigra and the ventral tegmental area were incubated with polyclonal anti-dopamine (DA) antibody.

Body weight of MAP-treated animal was significantly lower than that of control animal after 7 weeks of administration period. The stereotyped behaviors including biting, turning, rearing, jumping and head-weaving were observed in MAP-treated animals. Biting was the most popular behavior observed in MAP-treated animals and was found in all animals immediately after the administration of MAP, while other behaviors were frequently observed in MAP-treated animals in the latter half of administration period. DA-immunostainability in neurons of the substantia nigra in MAP-treated animals showed an obvious decrease compared with that in control animals.

In this study, the long-term MAP administration decreased a DA level of neurons in the substantia nigra and induced the stereotyped behaviors in the latter period of administration. It is considered that the neurochemical changes in the nigrostriatal tract may correlate to the appearance of the stereotyped behaviors.

Key words : Methamphetamine, Stereotyped behavior, Brain, Dopamine, Immunohistochemistry

緒 言

現在, 世界中には数多くの依存性薬物が存在し, これらの非合法的な使用が大きな社会問題となっており, 国際的な連携のもとに様々な対策が進められている. このような依存性薬物はWHOにより, 1974年に8タイプに分類され, 我が国において最も乱用されている依存性薬物の1つであるメタンフェタミンはこの中のアンフェタミン型に分類されている. メタンフェタミンは覚せい剤の一つであり, アンフェタミンと共に我が国においては覚せい剤取締法によりその使用が厳しく規制されている薬物である. 近年, メタンフェタミンを含む覚せい剤あるいは大麻, コカイン等の薬物の乱用は, 成人男女にとどまらず未成年の学生・生徒にまでいたる低年齢層に拡がっており, 社会的に極めて憂慮すべき大きな

問題となっている. また, 乱用薬物を含む各種薬物の使用が疑われる殺人等の凶悪犯罪事例も増加しており, それらの防止が急務となってきた.

慢性メタンフェタミン中毒に関しては主に神経化学的研究が行われており^{1,2)}, また, 神経病理学的には, メタンフェタミンを急性投与した際に生じる尾状核などにおけるカテコールアミンならびにチロシン水酸化酵素の組織化学的变化³⁻⁶⁾, 尾状核, 黒質などの軸索と樹状突起間, 軸索間及び前シナプス間における細胞膜の融合を主徴とする微細構造的変化⁹⁻¹¹⁾などが報告されている. 一方, ヒトにおける慢性メタンフェタミン中毒者には幻覚や妄想が生じ, その結果異常な行動を起こすことが知られている. また, メタンフェタミンを投与した時に観察される行動の変化と脳

における免疫組織化学的な変化との関連については、主にラットを使用して実験観察が行われているものの、モルモットを実験動物として用いた観察は少ないようである。そこで、今回実験的にメタンフェタミンを長期にわたってモルモットに投与して、慢性メタンフェタミン中毒動物を作製し、その行動の変化について行動薬理学的に検討を行うと同時に、慢性メタンフェタミン中毒動物の脳のうち、ドーパミン神経系の黒質線条体系におけるドーパミンの動態を免疫組織化学的に観察し、行動の変化とその関連について検討した。

材料及び方法

実験動物

本実験に使用した動物は、体重300～350 gのAlbino系雄モルモットである。これらのモルモットは全て、標準の実験動物用飼料と自動給水により飼育した。モルモットは、室内環境が一定の条件下に設定された動物室で飼育した。なお、全てのモルモットは、1ゲージに1個体ずつ入れて飼育した。実験開始に先だち、実験環境ならびに実験従事者に慣れさせるために、全てのモルモットについてハンドリング操作を実施した。モルモットは投与群と対照群の2群に分け、それぞれメタンフェタミン（MAP）と生理食塩水を投与し実験に供した。投与群及び対照群に用いたモルモットは各10匹であったが、投与群において5週目に1匹が死亡した。

投与薬物

塩酸メタンフェタミン（MAP、大日本製薬）を0.9%の生理食塩水（10mg/ml）に溶解し、10mg/kgを、1日1回、1週間に5回の割合で15週間にわたり腹腔内に投与した。対照群には生理食塩水を同様の割合で投与した。

体重及び行動変化の観察

MAPと生理食塩水を投与する際に、投与群と対照群のモルモットの体重を測定し、投与期間中の両群の体重の推移を観察した。体重の推移は、1週間の平均体重で表した。また、両群に認められるモルモットの行動の変化についても観察した。なお、観察は薬物投与後3時間経過した時点で15分間実施し記録した。行動の変化は、1週間に行動の変化が観察された動物の個体数で表した。

脳組織の免疫組織化学的観察

MAPの最終投与から約48時間経過した後、ネブタール麻酔下（30mg/kg体重）で総頸動脈から0.9%生理食塩水に溶解した1%亜硫酸水素ナトリウム溶液による血管内灌流を行った後、冷5%グルタルアルデヒド＋1%亜硫酸水素ナトリウム混合液（0.1M カコジレイト緩衝液；pH7.4, 4℃）で灌流固定を施した¹²⁾。灌流後、脳を取り出し目的とする各部位を採取した。採取した脳の各部位は、尾状核、黒質、腹側被蓋野の3部位である。尾状核は、弓脚後方の部位で前額断して採取した。黒質及び腹側被蓋野は、大脳脚のレベルで前額断して採取した。各々の組織は約5mm程度の厚さの組織片にした後、灌流固定に使用した固定液に約1時間浸漬固定を実施した。浸漬固定後、0.01M PBS（pH7.4, 4℃, 含15%蔗糖）に24時間浸漬させた。脳の組織片は凍結組織包埋剤（OCT compound, ティッシュテック（Ⅱ）社）に包埋し、液体窒素で急速凍結した後、クリオスタットにより20 μmの厚さに薄切した。

ドーパミンの免疫組織化学

得られた脳の薄切切片は、内因性ペルオキシダーゼの抑制と非

特異反応を低下させるため、0.3% H₂O₂と1% BSAで前処理を行った。これらの前処理後、PAP法¹³⁾によりドーパミンを免疫組織化学的に検索した。モイストチャンバー内に静置した脳のクリオスタット切片に対して、一次抗体として抗ドーパミン・ポリクローナル抗体（SFRI社, N0. SF-03B）を2000倍に希釈した液をのせ、4℃で48時間反応させた。一次抗体反応後、組織切片は10分ずつ計3回0.01M PBSで洗浄した。二次抗体は、170倍希釈の抗ウサギIgGを使用し、室温で3時間反応させた。二次抗体反応後、ペルオキシダーゼ・抗ペルオキシダーゼ免疫複合体（PAP Complex）を組織切片上にのせ、ジアミノベンチジン（3,3'-Diaminobenzidine ; DAB）で発色させ、四酸化オスミウムと反応させた。

結 果

体重の変化

MAP及び生理食塩水の投与期間中に投与群と対照群のモルモットの体重を測定した。Fig. 1に両群における体重の変化を示した。グラフの縦軸はモルモットの1週間の体重の平均値を、横軸は経過時間をそれぞれ示している。薬物投与開始時にはモルモットの体重は投与群、対照群共に300～350gであったが、徐々に体重の増加傾向に違いが認められてきた。生理食塩水を投与している対照群のモルモットとMAPを投与している投与群のそれとの体重の平均値を実験開始時から比較すると、投与開始時点から投与6週目までは投与群と対照群の間に有意差は認められなかった。しかし、薬物投与開始後7週目の両群の体重の平均値は、投与群では517.1g（S.D. 31.5g）、対照群では584.5g（S.D. 67.9g）であり、投与群の体重の平均値が対照群のそれよりも統計学的に有意に低く（ $t = 2.58, d.f. = 17, 0.01 < P < 0.05$ ）、この傾向は投与終了時まで認められた。

Fig. 1 Changes in body weight of animals throughout the experiment.
MAP: Methamphetamine, SA: Normal saline solution.
After 7 weeks of administration period (*) the average of body weight of MAP-treated animals is significantly lower than that of control animals.

行動の変化に関する所見

モルモットにMAP或いは生理食塩水を投与している期間中、行動の変化を観察し、投与群と対照群の比較を行った。投与群において観察された行動の変化で顕著なものは、噛む（Biting）、回転（Turning）、後肢立ち（Rearing）、跳躍（Jumping）、首振り（Head waving）の5つの行動であった（Fig. 2）。

Fig. 2 Stereotyped behaviors observed in MAP-treated animals.

投与群のモルモットは、MAPを最初に投与した時点から、直ちにゲージを激しく噛む行動が全個体に認められ、全投与期間を通じて最も顕著な行動であった。一方、対照群では、全投与期間を通じてこの行動は観察されなかった。投与群のモルモットで観察されたBitingの対象物は、ゲージ本体の壁、柵となっている棒状の鉄格子、餌箱であった。さらに、噛むという行動に起因する外表所見の変化が投与群のモルモットに観察された。

投与開始後9日目に下顎下方の被毛が消失し、その部分の皮膚が露出し結節様に硬化している所見が2個体に観察され、これ以降同様の所見を示すものは6個体まで増加した (Fig. 3)。また、これらの所見以外に、鼻部周辺にも被毛の消失が認められた。さらに、ゲージを咬むことにより切歯が斜め方向に磨耗しているのが全個体に認められた。

Fig. 3 The guard hairs of the lower jaw in MAP-treated animals have fallen out and a callosity has formed on the area.

投与群のモルモットでは回転運動も観察された (Fig. 4)。ここでいっている回転運動とはゲージ内で、モルモットが一方向に体を屈曲させながら小さく回転することである。最初に回転運動が認められたのは投与開始後7週目 (43日目) であり、この時点で5個体に観察された。この5個体に対し、1分間の回転数の平均値を求めてみたところ、4.7回であった。8週目には4個体にみられそれらの平均回転数は5回、10週目には5個体で平均回転数は5.7回、15週目には8個体で観察され平均回転数は4.5回であった。従って、回転数は投与期間を通じて1分間におよそ5回位であるといえる。回転方向は主として反時計方向であったが、2個体に時計回りの回転運動が認められた。

Fig. 4 The number of animals showing the stereotyped behavior (Turning) in each week. MAP: Methamphetamine, SA: normal saline solution. Turning was observed in 5 out of 9 MAP-treated animals at 7 weeks of administration period and 8 animals at 15 weeks.

後肢立ちは、投与開始後5週目に4個体で観察された。後肢立ちとは、前肢がゲージの壁あるいは格子に接触してはいるが、後肢のみで立っている状態をいう。この行動は、10週目では6個体に、15週目では7個体に観察された。後肢立ちは、投与後の経過週数により2つのパターンに分けることができた。投与後5～10週ではモルモットは後肢立ちし、前肢をゲージ壁面に付けて噛む行動をとっていたが、投与後11～15週では後肢立ちして前肢を自由に使用できる状態にして顔面部あるいは鼻尖部を盛んに引っかいている (Scratching) のが観察された。これに対し、対照群のモルモットでは、後肢立ちは観察されなかった。

跳躍行動は投与2週目に1個体で観察されたが、投与期間の前半ではほとんど認められず、10週目で4個体に、15週目で9個体というように投与期間の後半で観察されるようになった (Fig. 5)。首振り行動は、投与前半には観察されず、投与後半から跳躍行動と随伴して観察された。これら常同行動以外に特徴的な所見としては、体毛が逆立っている状態を呈する個体も認められた。いずれの行動に対しても個体間に発現の程度あるいはその行動の持続時間にばらつきが認められるものの、投与群のモルモットで上述の行動の変化が認められた。

免疫組織化学的検索

免疫組織化学的検索のために選択した3部位、すなわち、中脳線条体系背側部、同腹側部及び中脳辺縁皮質系の起始部である黒質緻密帯と腹側被蓋野ならびにその支配領域である線条体のうち顕著な変化が認められたのは黒質であった。黒質緻密帯においては、投与群の神経細胞で対照群のそれに比べて明瞭なドーパミン免疫反応性の低下が認められた (Fig. 6)。腹側被蓋野では、投与群と対照群の間で免疫組織化学的な差異は観察されなかった。投与群の線条体の神経終末におけるドーパミン免疫反応性は対照群と比較して明瞭な差異は認められず、また、神経線維の膨化したバリコシティーの出現も認められなかった。

考 察

本実験において、MAPの慢性反復投与によりモルモットに体重の減少、常同行動の発現ならびに脳組織における免疫組織化学的变化が観察された。MAPを含めた覚せい剤は、一般的に興奮薬として知られており、その作用には覚醒、多幸感、活動亢進等が知られている¹⁴⁾。

Fig. 6 Light micrographs of the area around the substantia nigra after peroxidase-anti-peroxidase immunohistochemistry with polyclonal anti-dopamin (DA) antibody. DA-positive neurons are observed in the zona compacta of the substantia nigra in control animals (A). Neurons of the substantia nigra in MAP-treated animals show a obvious decrease in DA-stainability (B). Magnification, x25.

また、MAPは中枢的に食欲抑制作用を有していることから投与群のモルモットで体重の減少が認められたものと考えられる。但し、慢性的に投与した場合、体重の減少に統計学的に有意差が認められてくるのは、全投与期間のおおむね中間点以降であり、明瞭な体重の差が認められるまでには投与期間及び1日当たりの投与量も関与してくるものと思われる。

覚せい剤を齧歯類の実験動物に反復投与した場合に観察される行動の変化については、Klawansら¹⁵⁾及びSegalら¹⁶⁾の報告がある。それらによると、アンフェタミン (AMP) の反復投与により実験動物に常同行動及び自発運動量の増加が観察されるという。また、Fukuyaら¹⁷⁾は、MAPの反復投与により同様の結果が得られたと記載している。マウス及びラット以外の動物に関する覚せい剤投与実験では、臺¹⁸⁾及び佐藤¹⁹⁾の報告がある。臺¹⁸⁾は、サルに3~4ヶ月間少量のMAPを投与すると、他個体との交渉が消失し、生活活動地域の固定化が認められるようになることを観察している。さらに、2~3ヶ月経過した時点で、常同的な体いじりと「空のぞき」と呼ばれる異常行動を認めている。また、ネコを用いた佐藤¹⁹⁾の実験では、MAPを中毒量と非中毒量に分けて投

Fig. 5 The number of animals showing the stereotyped behavior (Jumping) in each week. MAP: Methamphetamine, SA: normal saline solution. Although jumping was found in one MAP-treated animal at 2 weeks after the administration, this behavior could be frequently observed in the latter period of administration.

与を行い、それらの行動の違いを比較している。中毒量を投与した群では、投与後5分以内に著しい自律神経症状の出現が認められるとともに一定の場所で足踏みを繰り返すのが観察されている。非中毒量群では、初回は全く常同行動が観察されないかあるいは評価の低い常同行動しか観察されないが、投与の回数が増加するにしたがい顕著な常同行動が観察されている。本実験においては、噛む、回転運動、後肢立ち、跳躍、首振りの5つの常同行動が観察された。噛む行動以外の4つの行動は、発現時期が若干異なるものの、投与期間の後半から主として観察された。このような動物の行動発現の経過は、臺¹⁸⁾による少量のMAP長期投与実験及び佐藤¹⁹⁾によるMAPの非中毒量投与実験における成績と良く類似していた。本研究では、観察された常同行動の発現の時期及び頻度に差がみられた。しかし、MAP投与3時間後における各個体の行動を観察しているため、その他の時間帯においても行動が発現していた可能性があり、噛む行動を除いてはいずれの行動の発現頻度が高かったかについてを言及することは困難であった。

Randrupら²⁰⁾及びSnyder²¹⁾によれば、AMP投与による常同行動の発現にはAMP大量投与で尾状核からのドーパミンの大量放

出が関係しているとしている。このようにAMPあるいはMAPの急性、慢性投与により、実験動物に常同行動の発現ならびに自発運動量の増大が観察され、またMAPがドーパミン間接作動薬であり、MAP逆耐性動物においてアポモルヒネやコカインと交叉現象が認められるが、ドーパミン拮抗薬のハロペリドールで逆耐性が観察されないことから、逆耐性で形成された異常行動の発現機序、すなわちMAPにより発現される常同行動には脳内ドーパミン系の過大反応が関与していると考えられている^{19,22)}。神経化学的には逆耐性動物の各脳部位で、ドーパミン及びその代謝産物の組織含量は低下するか不変であると報告されており^{2,23)}、また、ドーパミン合成律速酵素のチロシン水酸化酵素 (TH: Tyrosine hydroxylase) 活性も低下しているとされてきたが^{22,23)}、最近の報告では、脳内微量透析法により、in vivoで逆耐性動物の線条体と側坐核でMAP負荷によるドーパミン放出の亢進が示されている報告がある²⁴⁾。

覚せい剤投与動物の脳における組織化学的研究では、薬物投与後のカテコールアミン (ドーパミン) の蛍光組織化学的検索がなされている³⁻⁵⁾。Ellison³⁾らは、AMPを充填した浸透圧ユニポンプをラットの皮下に7日間植え込み、除去後の脳をグリオキシム酸法により検出し、線条体におけるドーパミン蛍光の減弱を報告している。また、MAPを急性投与した際に、ドーパミン蛍光の減少が早期に観察された部位は線条体であったとする報告もある⁵⁾。また、線条体においては蛍光の強い膨化した神経線維 (バリコシティー) が認められている^{3,4)}。一方、慢性投与では、線条体のドーパミン蛍光強度はほとんど変わらず、黒質でドーパミン蛍光強度の明らかな減弱が観察されるという²²⁾。さらに、ドーパミン神経系の変化をTHを指標とした免疫組織化学的な実験の結果では、MAP急性投与により線条体と黒質のTH免疫反応性の低下が観察されている^{6,8)}。本実験では、MAP慢性投与後に、上行性ドーパミン系の起始部とされている黒質緻密帯において、免疫組織化学的にドーパミンの低下が認められた。この所見は、Trulsonら⁶⁾及び福居ら⁸⁾の黒質におけるTH免疫反応性の成績と類似しており、加藤²²⁾の記載と一致している。Hessら⁷⁾及び福居⁸⁾は、MAP急性投与後に線条体における顕著なTH免疫反応の低下ならびに神経線維の膨化したバリコシティーの出現を認めているが、本実験においてはドーパミンの低下及びバリコシティーの出現は観察されなかった。本実験は、MAP慢性投与後の黒質・線条体系におけるドーパミンの動態を初めて示したものであり、黒質緻密帯における神経細胞のドーパミンの低下が上行性ドーパミン系の支配領域に何らかの影響を与えたことを示唆している。しかしながら、上行性ドーパミン系の支配領域である線条体でドーパミン放出を促進している所見を免疫組織化学的に証明することはできなかった。

各種乱用薬物に対する依存の形成機序に関しては、様々な角度からアプローチがなされている。薬物の脳内機序に対してもドーパミン系のみではなく、アセチルコリン系、セロトニン系、各種神経ペプチド系を含めた検討がなされている。Wilsonら²⁵⁾はメタンフェタミン常用者と薬物不使用が確認されている死亡者の死後脳組織を用いて、ドーパミンを含めた5種類のマーカー、ノルアドレナリン及びセロトニンの定量を実施し報告している。それによると、側坐核、尾状核、被殻においてドーパミン、チロシン・ハイドロキシラーゼ (TH)、ドーパミン・トランスポーター

(DAT) の有意な減少が認められ、ドーパ・デカルボキシラーゼ (DDC) 及び小胞内のモノアミン・トランスポーター (VMAT2) には差は認められなかったとしている。これらの結果から、慢性的にメタンフェタミンに暴露された場合、その毒性に関連してDDCとVMAT2の減少を抑えるために、相補的に増加するように制御されている可能性を示唆している。このように神経化学的な経路の相互作用の観点から依存性薬物の神経系における影響が推察されている。しかし、表現型としての動物の行動異常に対しそれが発現している時の脳内の神経細胞の変化と神経系の関係を明らかにするためには、方法論的にいまだ難しい問題も残っているといえる。今後は、さらに、In situ hybridization (ISH) 法を含めた分子生物学的な手法を用い細胞内の各種神経活性物質やそれらの合成酵素、ドーパミン受容体蛋白の遺伝子の発現などについても検討を加え、行動異常との因果関係についてさらに検討を加える必要があるものと思われる。

文 献

- 1) 佐藤光源, 柏原健一: 覚せい剤精神病. 臨床と基礎. pp56 - 61 金剛出版, 東京 (1986) .
- 2) Wagner, G. C., Seiden, L. S. and Schuster, C. R. : Methamphetamine-induced changes in brain catecholamine in rats and guinea pigs. *Drug and Alcohol Dependence*, **4**, 435 - 438 (1979).
- 3) Ellison, G., Eison, M. S., Huberman, H. S. and Daniel, F. : Long-term changes in dopaminergic innervation of caudate nucleus after continuous amphetamine administration. *Science*, **201**, 276 - 278 (1978).
- 4) Lorez, H. : Fluorescence histochemistry indicates damage of striatal dopamine nerve terminals in rats after multiple doses of methamphetamine. *Life Science*, **28**, 911 - 916 (1979).
- 5) 福居顕二: メタンフェタミン投与ラットの脳内カテコラミン系に関する蛍光組織化学的研究. 神経精神薬理, **5**, 345 - 358 (1983) .
- 6) Trulson, M. E., Cannon, M. S., Faegg, T. S. and Raese, J. D. : Effects of chronic methamphetamine on the nigro-striatal dopamine system in rat brain : Tyrosine hydroxylase immunochemistry and quantitative light microscopic studies. *Brain Res. Bull.*, **15**, 569 - 577 (1985).
- 7) Hess, A., Desiderio, C. and McAuliffe, W. G. : Acute neuropathological changes in the caudate nucleus caused by MPTP and methamphetamine : immunohistochemical studies. *J. Neurocytol.*, **19**, 338 (1990).
- 8) 福居顕二, 飯住英幸, 松本好剛, 横山ちひろ, 凝地浩彦, 三宅雅人, 川上富美朗, 中嶋照夫: メタンフェタミンのマウス黒質線条体ドーパミン系への影響. チロシン水酸化酵素免疫組織化学法を用いて. 脳と精神の医学, **2**, 589 - 594 (1991) .
- 9) 宮川太平, 住吉司郎, 弟子丸元紀, 村山英一, 立津政順: 実験的慢性ヒロポン中毒の電子顕微鏡学的研究. 神経進歩, **14**, 236 - 243 (1970).
- 10) Seta, S., Yoshino, M., Miyasaka, S., Ohmori, T., Tanaka, K. and Inoue, T. : Cytopathological changes of brain and

- heart of guinea pig after long-term methamphetamine administration. *Proc. 30th Internatl. Meeting of TIAFT*, PP. 321 – 324 (1992).
- 11) Ryan, L.J., Linder, J.C., Martone, M.E. and Groves, P.M. : Histological and ultra structural evidence that D-amphetamine causes degeneration in neostriatum and frontal cortex of rats. *Brain Res.*, **518**, 67 – 77 (1990).
 - 12) Arai, R., Dojima, Y., Gefferd, M., Kitahama, K. and Maeda, T. : Combined use of silver staining of the retrograde tracer WGAapoHRT - Au and pre-embedding immunocytochemistry for electron microscopy : Demonstration of dopaminergic terminals in synaptic contact with striatal neurons projecting to the substantia nigra in the rat. *J Histochem. Cytochem.*, **40**, 889 – 892 (1992).
 - 13) Decavel, C., Lescaudron, L., Mons, N. and Calas, A. : First visualization of dopaminergic neurons with a monoclonal antibody to dopamine : A light and electron microscopic study. *J Histochem. Cytochem.*, **35**, 1245 – 1251 (1987).
 - 14) Cho, A.K. : Ice : d-methamphetamine hydrochloride. in *Biological basis of substance abuse*. (Eds. Korenman, S. G. and Barchas, J.D.) pp.300 – 307, Oxford University Press., New York (1993).
 - 15) Klawans, H.L. and Margolin, D.J. : Amphetamine – induced dopaminergic hypersensitivity in guinea pigs. *Arch. Gen. Psychiatry*, **32**, 725 – 732 (1975).
 - 16) Segal, D.S. and Mandell, A.J. : Long-term administration of d-amphetamine : Progressive augmentation of motor activity and stereotypy. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **2**, 249 – 255 (1974).
 - 17) Fukaya, H., Nabesima, T., Furukawa, H. and Kameyama, T. : Changes in dopaminergic and serotonergic neuronal functions after repeated methamphetamine administration at low or high doses. Comparison with effect of phencyclidine. *Neurochem. Res.*, **11**, 1770 (1980).
 - 18) 臺 弘 : 精神医学の立場からみた霊長類の行動異常の研究. *精神医学*, **13**, 660 – 672 (1971) .
 - 19) 佐藤光源 : 慢性覚醒剤中毒にみられる分裂病様状態の発現と再燃に関する研究. *精神経誌*, **81**, 3.21 – 32 (1978).
 - 20) Randrup, A. and Munkvad, I. : Stereotyped activities produced by amphetamine in several animal species and man. *Psychopharmacologia*, **11**, 300 – 310 (1967).
 - 21) Snyder, S.H. : Amphetamine psychosis : A “model” schizophrenia mediated by catecholamines. *Am. J. Psychiat.*, **130**, 61 – 67 (1973).
 - 22) 加藤伸勝 : 覚醒剤精神病と精神分裂病. *神経進歩*, **29**, 950 – 963 (1985).
 - 23) 氏家 寛 : 薬物依存関連脳障害の神経機構, (5) 神経化学的接近. 薬物依存と脳障害 (編 佐藤光源, 沼地陽太郎) pp. 100 – 107, 学会出版センター (1996) .
 - 24) Kazahaya, Y., Akimoto, K. and Otsuki, S. : Subchronic methamphetamine treatment enhances methamphetamine or cocaine-induced dopamine efflux in vivo. *Biol Psychiatry*, **25**, 903 – 912 (1989).
 - 25) Wilson, J.M., Kalasinsky, K.S., Levey, A.I., Bergeron, C., Reiber, G., Anthony, R.M., Schmunk, G.A., Shannak, K., Haycock, J.W. and Kish, S.J. : Striatal dopamine nerve terminal markers in human, chronic methamphetamine users. *Nature Medicine*, **2**, 699 – 703 (1996).