

Chronic Δ^9 -Tetrahydrocannabinol Treatment Impairs Prepulse Inhibition in Mice

Hiroshi NAGAI¹⁾, Nobuaki EGASHIRA²⁾, Kazunori SANO²⁾,
Ayumi OGATA²⁾, Ai MIZUKI²⁾, Kenichi MISHIMA²⁾,
Katsunori IWASAKI²⁾, Michihiro FUJIWARA²⁾ and Ryoji NISHIMURA¹⁾

¹⁾ Department of Psychiatry, Fukuoka University School of Medicine

²⁾ Department of Neuropharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences Fukuoka University

Abstract : There is evidence from studies in humans and animals that a vulnerable period for chronic cannabinoid administration exists during certain phases of development. In the present study, we investigated whether the chronic administration of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), the major psychoactive component of cannabis, during development impairs the prepulse inhibition (PPI) of the startle reflex in adult mice. The male ddY mice at 8 weeks of age received 21 injections subcutaneous (s.c.) daily. As a result, the PPI was significantly disrupted by chronic pubertal THC treatment at 21 days after chronic injection, and these deficits continued until 56 days after chronic injection. We therefore conclude that development in mice is a vulnerable period with respect to the adverse effects of THC treatment. Since PPI deficits are among the endophenotypes of schizophrenia, we thus propose the chronic administration of THC during development as an animal model for some aspects of the etiology of schizophrenia.

Key words : Δ^9 -Tetrahydrocannabinol ; CB₁ cannabinoid receptor ; prepulse inhibition ; schizophrenia

若齢期における大麻成分慢性投与による情報処理障害の発現 —若齢マウスを用いた Prepulse inhibition の検討—

永井 宏¹⁾ 江頭 伸昭²⁾ 佐野 和憲²⁾
緒方 歩²⁾ 水木 愛²⁾ 三島 健一²⁾
岩崎 克典²⁾ 藤原 道弘²⁾ 西村 良二¹⁾

¹⁾ 福岡大学医学部精神医学教室

²⁾ 福岡大学薬学部臨床疾患薬理学教室

要旨 : 大麻は、他の乱用薬物に比べて身体依存、精神依存、耐性の形成が比較的に弱いと、現在世界で最も乱用されている薬物である。1980年代から脳内の大麻類似物質および大麻の受容体である cannabinoid 受容体が発見され、作用機序解明のための研究がされるようになった。今回は若年期の大麻乱用による精神障害発現機序の解明を行うために、若齢マウスに THC の慢性投与を行い、高架式十字迷路、強制水泳、prepulse inhibition、驚愕反応に対する影響を観察し、THC の精神障害の特性を検討した。6週齢のマウスに21日間（3週間）に渡って1日に1回 THC を慢性皮下投与（s.c.）した。THC（10mg/kg, s.c.）の慢性投与は投与終了後21日後に prepulse inhibition を障害した。さらにこの障害は56日後にも継続していた。これらのことから、若齢期の THC 慢性投与による prepulse inhibition の障害は CB₁ 受容体を介し、この障害は成熟期になっても継続する可能性が示唆された。

キーワード： Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, CB₁ 受容体, 若齢期, prepulse inhibition, 統合失調症

は じ め に

大麻 (cannabis, marihuana) は現在世界で最も多く乱用されている薬物であり, その大麻経験者は, 約 4 億人を越えるであろうといわれている. 大麻中には 60 種類以上の N を含まず, C, H, O のみからなるカンナビノイド化合物が含まれており, 主な精神作用を示す本体は Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) である. THC による精神作用は著しく, 情動および気分の変化, 視覚, 聴覚の異常, 時間, 空間的認知の異常, 思考過程の異常, 被暗示性の増大, 感情の平板化, 自発性の低下, 思考能力の低下および記憶障害を起こす. その作用は喫煙者の性格, 生活歴, 摂取時の環境や気分, あるいは期待感によって大いに左右される点が特徴であり¹⁾, 他の乱用薬物の作用とは全く異なっている. さらに, 大麻を長期乱用すると慢性人格障害として無動機症候群^{2)–4)}, 失見当識や意識変容, パニック症状, 妄想障害がみられ, フラッシュバック (自然再燃現象) が出現することも知られている⁵⁾. また, 最近は大麻乱用の年齢が低下しており, 若年期の大麻乱用は統合失調症の発症を増加させることが報告され, 脳萎縮あるいは記憶障害も確認されている⁶⁾. このように特に若年期の大麻乱用による精神障害発現機序の解明は急務であるが, 十分な発症原因の解明は行われていない.

大麻研究は, 1988 年に Devane と Howlett ら⁷⁾ によって THC の誘導体である CP55, 940 を用いた研究から cannabinoid (CB) 受容体の存在が明らかにされ, 1990 年に Matsuda らが⁸⁾, ラットでの大脳皮質 cDNA ライブラリーから CB 受容体をコードする cDNA をクローニングしたことから急速に発展し始めた. CB 受容体は CB₁ と CB₂ 受容体に分類されており⁹⁾, 膜 7 回貫通で G_o あるいは G_i 蛋白質と共役した受容体である. CB₁ 受容体は黒質, 淡蒼球, 海馬, 小脳の分子層, 大脳皮質などを中心に強く発現し^{8), 10)–12)}, その発現量は GABA 受容体やグルタミン酸受容体に匹敵するほど存在することから, 運動, 学習・記憶といった脳の高次機能調節において重要な役割を果たしていることが考えられている.

統合失調症や強迫性障害などの精神疾患では情報処理障害としての sensorimotor gating deficit が起こることが報告されている¹³⁾. その sensorimotor gating deficit の検出手段として, 音刺激による驚愕反応が先行する小さな音で抑制される prepulse inhibition が注

目されている. sensorimotor gating deficit とは突然の強烈な感覚のインプット処理の統括抑制の障害である. すなわち健常者では 120dB 程度の音刺激による眼輪筋の収縮は, 先行する 10~70dB の音刺激により著しく減弱するが¹³⁾, 上記精神疾患の患者ではこの減弱が障害され¹⁴⁾, sensorimotor gating deficit によるものと考えられている. この現象は, 驚愕反応測定装置を用いて動物でも同様に再現できることから, prepulse inhibition は精神疾患に認められる sensorimotor gating deficit の病態解明の手段, 抗精神病薬の評価法として期待されている. また, 大麻を喫煙することで統合失調症様の急性精神病状態や, 知覚過敏状態が生じることより, カンナビノイドと prepulse inhibition の研究が盛んに行なわれるようになってきている. それらの研究では THC 誘導体である CP55, 940 や WIN55, 212-2 の単回投与によって prepulse inhibition の障害が誘発されると報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾. しかしながら, 若齢期に大麻または THC を投与し, prepulse inhibition に及ぼす影響を調べた報告はない.

そこで本研究では, 若年期の大麻乱用による精神障害発現機序の解明を行うために, 若齢マウスに THC の慢性投与を行い, prepulse inhibition や情動行動に対する影響を検討した.

方 法

実験動物は, 6 週齢 (体重 25–30g) の ddY 系雄性マウスを用いた. THC (九州大学大学院薬学研究院, 正山征洋教授により供与) は 1 % Tween 80 (Difco laboratories, Detroit Michigan, USA) に乳化して用いた.

1. prepulse inhibition の測定

驚愕反応装置 (San Diego Instruments 製, USA) を使用し, 測定箱の中には, plexiglas 製フレーム上部に動物保存用 plexiglas 製シリンダーを取り付けた動物用ホルダーを備え付けた. 音は, シリンダーの 25cm 上部に取り付けたスピーカーより与えた. さらに, フレーム下部に取り付けたトランジューサーによってシリンダー内の動物の動きを検出し, インターフェイスを通じてマイクロコンピュータに記録した.

今回の実験では, pulse として 100, 120dB を, prepulse として 70, 80dB を使用し, prepulse 開始 100msec 後に pulse を与えるようにした. 測定プログラムとしては, ①刺激なし, ②100dB のみ, ③120dB の

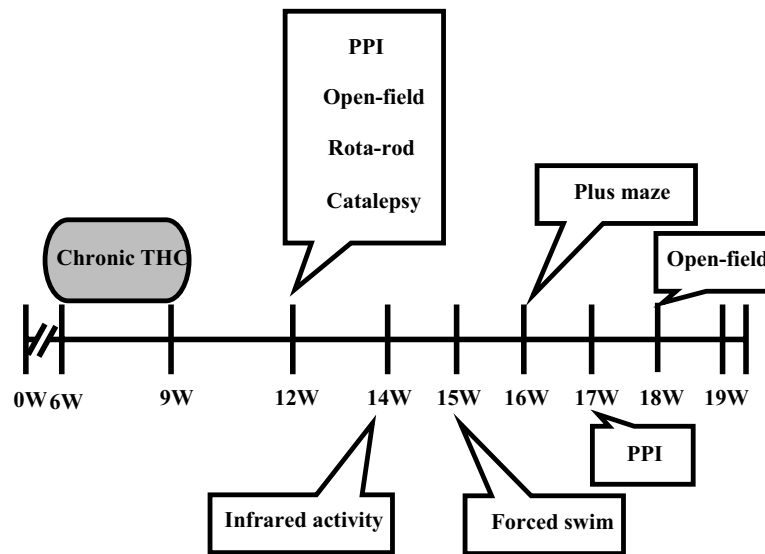


図1 実験スケジュール

み、④70dB & 100dB、⑤80dB & 100dB、⑥70dB & 120dB、⑦80dB & 120dB の試行を不規則的に繰り返し、それぞれの音圧の長さを 20msec とし、平均30秒間隔となるように15～45秒間隔でそれぞれ9回繰り返し与え、刺激開始時から 100msec の間記録を行った。さらに実験開始前には、馴化時間として10分間、65dB のホワイトノイズのみをバックグラウンドとして与えた。刺激のみを (P) と前刺激を伴う刺激を (pP) とし、pP 提示による驚愕反応の平均を P 提示による平均で割り、1 から差し引いた値に100をかけて PPI (%) を算出した。

2. open-field 法を用いた自発運動量の測定

Hall の open-field 装置は、底面の直径 60cm、壁の高さ 50cm、壁の上縁の直径 80cm のバケツ状のもので、内面は灰白色に塗り、底面はほぼ等面積の19区画に線を引いたもので、装置の底面中心上の 80cm の高さに 100W の白熱電球を置き、装置内は常に一定の明るさに保っておく。マウスを装置の中心に静かに入れ、3分間における ambulation (底面の区画を横切った回数) を専用の記録用紙 (バケツの底面と同じ区画が描いてある) を用いて測定した。また、観測中に発現する、立ち上がり動作 (rearing)、身繕い (grooming)、洗顔動作 (preening)、排便 (defecation)、排尿 (urination) の回数も記録した。

3. rota-rod 法を用いた協調運動の測定

rota-rod 法の装置 (Neuroscience Inc., Tokyo) は直径 3cm のプラスチック製の棒で、この上にマウスを回転方向と逆に頭を向けて乗せ、落下するまでの時間 (latency to fall; sec) を測定した。薬物投与前に 5 回転 (5rpm) の 1 分間を 2 回慣れさせ、30分以上時間を経

て実験を行った。回転数を 5 回転 (5rpm)、観測時間を最大120秒とした。

4. catalepsy の測定

catalepsy とは動物が持続的に不自然な姿勢を一定時間とり続けることを指し、この測定法には平行にわたした鉄棒 (幅: 33cm, 高さ: 5.5cm, 直径: 2mm) にマウスの前脚を掛けさせる方法 (high-bar 法) を用いた。本実験では、30秒以上同じ姿勢を保持した場合を catalepsy 陽性と判定し、catalepsy 陽性を発現率 (%) で表した。

5. 放出赤外線検出型センサーを用いた自発運動量の測定

放出赤外線検出型センサー (NS-AS01, Neuroscience Inc., Tokyo.) を測定ケージ (縦 30cm×横36cm×高さ 17cm) の上部 15cm に設置し、DAS インターフェース (NS-DAS-8NS) を介してコンピューターに随時、出力カウントを記録し、解析ソフト (AB system 3.02, Neuroscience Inc., Tokyo) で解析した。

6. 強制水泳試験法を用いた抑うつ症状の評価

実験には、塩化ビニール製の円筒形水槽を利用した。水槽は、直径 11cm, 高さ 18cm であり、これに23℃ 前後の水を床面から 10cm のところまで入れた。この水槽内にマウスを泳がせ、その時の行動変化を microact scratching test 1.03 (Neuroscience Inc., Tokyo) で解析した。この装置は、マウスの前肢に微細かつ強力なマグネットを装着し、その磁力線の変化によって発生するコイル電流を高感度 AC アンプで増幅し電位交換するものである。実験は、1日目に15分間の pre test を行

い、2日目に5分間測定を行った。

7. 高架式十字迷路課題を用いた不安症状の評価

高架式十字迷路は、壁のある2本の enclosed arm と壁のない2本の open arm からなり、マウスが高い位置にある解放された場所を嫌う習性を利用して不安状態を測定する装置である。まず、マウスを一方の open arm の先端に頭が外側を向くように置き、それぞれの arm への進入回数と進入時の潜在時間を肉眼で10分間観察した。マウスがそれぞれの arm に入ったか否かの判定は、マウスの四肢が完全に入った時とした。

8. 実験スケジュール

6週齢のマウスに21日間（3週間）に渡って1日に1回 THC を慢性皮下投与（s.c.）し、慢性投与終了21日間後（3週間後）に prepulse inhibition, open-field 法を用いた自発運動量, rota-rod 法を用いた協調運動および catalepsy の測定を、35日間後（5週間後）に放出赤外線検出型センサーを用いた自発運動量を、42日間後（6週間後）に強制水泳試験を、49日間後（7週間後）に高架式十字迷路試験を、56日間後（8週間後）に再度 prepulse inhibition を、63日間後（9週間後）に再度 open field 法を用いた自発運動量を測定した（図1）。

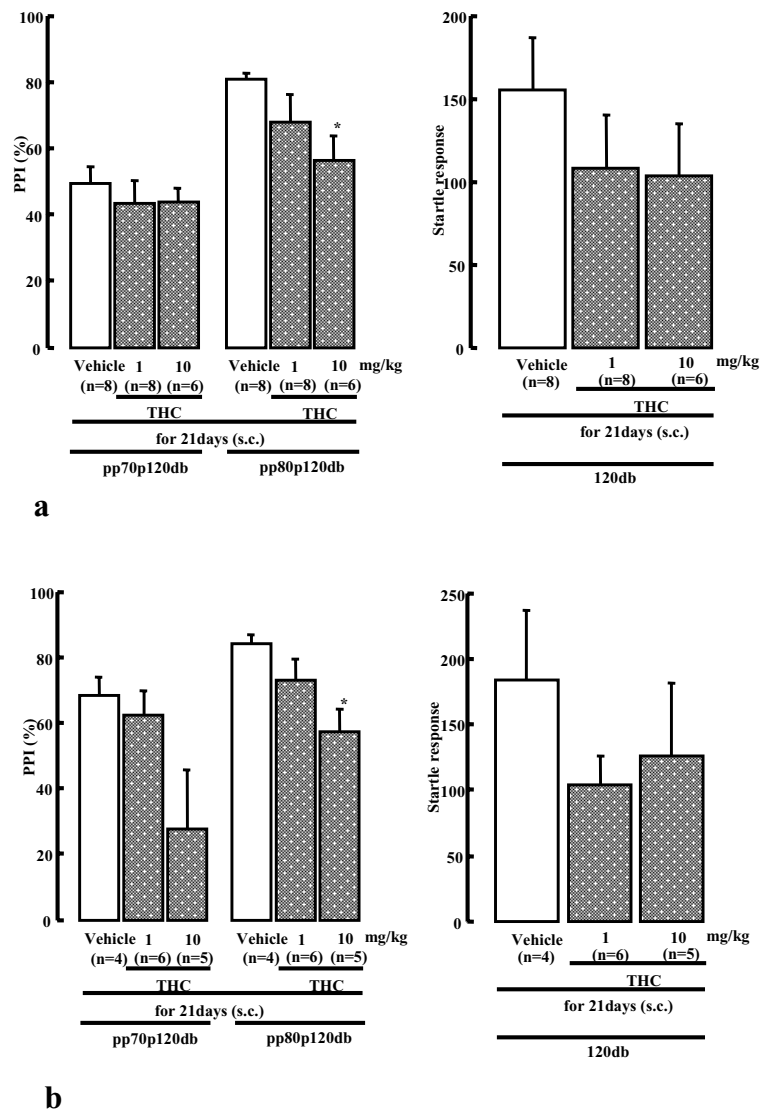


図2 若齢期 THC 慢性投与の驚愕反応、Prepulse inhibitionに及ぼす影響。a:最終投与21日間後の驚愕反応、Prepulse inhibition に及ぼす影響。b:最終投与56日間後の驚愕反応、Prepulse inhibition に及ぼす影響 n=4-8; * $p < 0.05$ vs vehicle. (One or two-way ANOVA followed by Dunnett's post-hoc test)

9. 統計処理

prepulse inhibition の結果は二元配置分散分析を、驚愕反応, open-field 試験, 放出赤外線検出型センサーを用いた自発運動量, rota-rod 試験, catalepsy の持続時間, 強制水泳試験, 高架式十字迷路試験の結果は, 一元配置分散分析を行った後, Dunnett の多重比較検定を, catalepsy の発現率は Fisher の正確確率検定を行った。

結 果

1. 若齢期 THC 慢性投与の prepulse inhibition に及ぼす影響

6 週齢からの THC の 3 週間慢性投与が驚愕反応および prepulse inhibition に及ぼす影響を検討した。その結果, 最終投与 21 日間後の THC 1 および 10mg/kg (s.c.) の慢性投与では, 驚愕反応に有意な差は認められなかったが, prepulse inhibition は prepulse 80dB & pulse 120dB において, 用量依存的に prepulse inhibition の障害が見られ, 10mg/kg の用量で有意な障害が

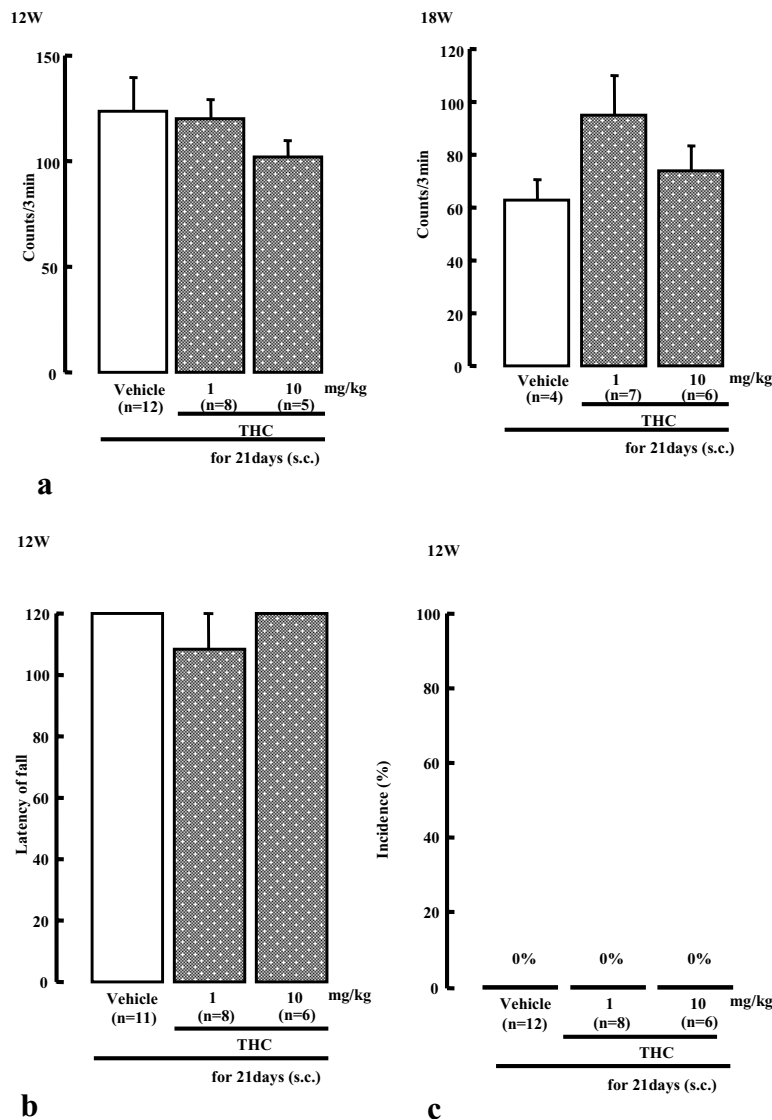


図 3 若齢期 THC 慢性投与の運動機能の及ぼす影響. a : 12W 後と 18W 後の open-field 法を用いた自発運動量の測定. (One-way ANOVA followed by Dunnett's post-hoc test) b : 12W 後の Rota-rod 法を用いた協調運動の測定. (One-way ANOVA followed by Dunnett's post-hoc test) c : 12W 後の Catalepsy の測定. (Fisher's exact probability test)

認められた (THC 処置: $f(2, 36)=3.824$, $p<0.05$, prepulse: $f(1, 36)=16.520$, $p<0.001$, THC 処置 \times prepulse: $f(2, 36)=1.553$, $p>0.05$). また, 56日間後でも同様の prepulse inhibition の障害が認められた (THC 処置: $f(2, 24)=6.496$, $p<0.01$, prepulse: $f(1, 24)=5.585$, $p<0.05$, THC 処置 \times prepulse: $f(2, 24)=0.6$, $p>0.05$). (図 2)

2. 若齢期 THC 慢性投与の運動機能に及ぼす影響

(1) open-field 法を用いた自発運動量

THC 1 および 10mg/kg (s.c.) の慢性投与により, 自発運動量に有意な差は認められなかった. (図 3 a)

(2) rota-rod 法を用いた協調運動

THC 1 および 10mg/kg (s.c.) の慢性投与により, 協調運動に有意な差は認められなかった. (図 3 b)

(3) catalepsy

THC 1 および 10mg/kg (s.c.) の慢性投与により, catalepsy の発現は認められなかった. (図 3 c)

(4) 放出赤外線検出型センサーを用いた自発運動量

THC 1 および 10mg/kg (s.c.) の慢性投与により, 自発運動量に有意な差は認められなかった. (図 4)

3. 強制水泳試験法を用いた抑うつ症状の

THC 1 および 10mg/kg (s.c.) の慢性投与により, 抑うつ症状の発現に有意な差は認められなかった (図 5a).

4. 高架式十字迷路課題を用いた不安症状

THC 1 および 10mg/kg (s.c.) の慢性投与により, 不安症状の発現に有意な差は認められなかった (図 5b).

考 察

今回, 若齢期マウスに THC を 1 日 1 回, 21 日間慢性投与を行ない, 精神症状および運動機能に及ぼす影響を検討した. その結果, 驚愕反応に有意な差は認められなかったが, prepulse inhibition では prepulse 80dB & pulse 120dB において, 用量依存的に障害が見られ, 10mg/kg の用量において有意な障害が認められた. また, 56 日間経過後にも同様に驚愕反応の低下を伴わない prepulse inhibition の障害が認められた. これらのことから, 若齢期での THC 慢性投与は成熟期での prepulse inhibition を障害し, その障害は持続することが

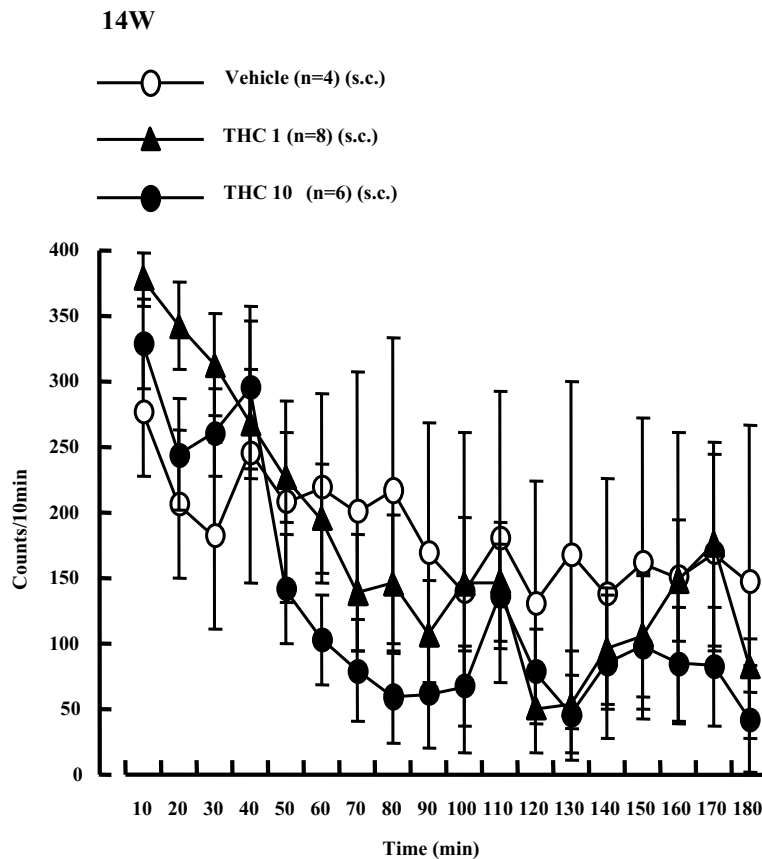


図 4 14W 後の放出赤外線検出型センサーを用いた自発運動量の測定. (One-way ANOVA followed by Dunnett's post-hoc test)

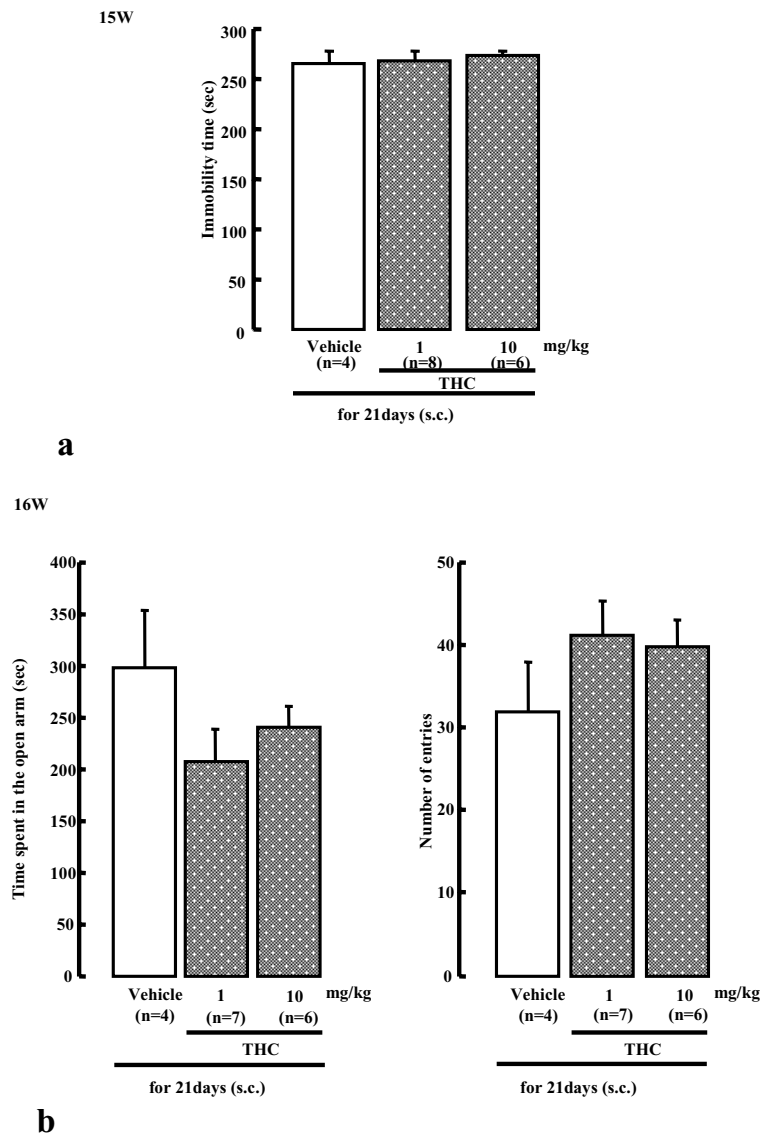


図5 若齢期 THC 慢性投与の抑うつ、不安に及ぼす影響。a: 15W 後の強制水泳法を用いた抑うつ症状の評価。b: 16W 後の高架式十字迷路法を用いた不安症状の評価。(One-way ANOVA followed by Dunnett's post-hoc test)

判った。ヒトにおける研究では、16歳以前の大麻乱用は成人時期での注意欠損が生じるという報告がある¹⁷⁾。今回の結果は、ヒトにおける若年期の大麻乱用が成人期において精神障害を発症することを動物を用いて再現できることを示している。最近、THC 誘導体である WIN55, 212-2 も同様に、ラットの出生後40日後から25日間 (合計20回) 投与し、最終投与から成熟期に達するまでの20日間経過後と55日間後に、驚愕反応の低下を伴わない prepulse inhibition の障害を起こすことが報告されている¹⁸⁾。THC および WIN55, 212-2 は CB₁ 受容体に対してアゴニスト作用を有することから、これらの prepulse inhibition の障害には、CB₁ 受容体が関与していることが考えられる。実際に雄ラットでは、出生

後30~40日で脳の CB₁ 受容体が最も増え、70日目の成熟期まで減少するという報告がある¹⁹⁾。CB₁ 受容体が著しく増加している若齢期における THC の投与はカンナビノイドシステムに影響を及ぼし、その後 prepulse inhibition を障害したものと考えられる。また、驚愕反応の低下を伴わずに prepulse inhibition の障害を生じるのは、統合失調症や methamphetamine および phencyclidine などを用いた統合失調症の薬物誘発モデルと同様の結果であった。これらの prepulse inhibition の障害はドパミン、グルタミン酸およびセロトニン神経系に関連していると考えられている²⁰⁾。ラットにおいて、THC の投与が側坐核において細胞外のドパミン濃度を増加させるという報告や²¹⁾、ラットにおけるドパミン

D₁/D₂ 受容体の増加は内因性カンナビノイドシステムの発達と平行しているという報告もあり²²⁾²³⁾, 若齢期における THC 慢性投与の prepulse inhibition の障害は, CB₁ 受容体を介したドパミンシステムが関与している可能性が高い。

さらに Martin らは成熟ラットにおいて WIN55, 212-2 の慢性投与では prepulse inhibition の障害を生じないと報告している¹⁸⁾。我々も以前の研究で THC を成熟マウスに慢性投与したが prepulse inhibition の障害は生じなかった (未発表データ)。これらのことより慢性的な CB₁ 受容体の刺激は若齢期と成熟期では異なる作用を示すことが示唆された。また, ヒトで若年期における大麻乱用は, 成人になってから統合失調症になる可能性を高めるという報告がある⁶⁾²⁴⁾。統合失調症患者において, CB₁ 受容体遺伝子の第 1 エクソンの異常²⁵⁾, 前頭葉皮質での CB₁ 受容体の増加²⁶⁾, 脳脊髄液中の内因性カンナビノイド anandamide 量の増加との関連が報告され²⁷⁾, 今回の結果と合わせて考えると統合失調症の発症には若年期での活性化された脳内カンナビノイドシステムが関与していることが示唆される。

今回我々は THC の慢性投与によって prepulse inhibition への影響以外に運動機能についても検討を行った。その結果, THC (1, 10mg/kg s.c.) の慢性投与によって, 自発運動量や協調運動には有意な差は認められず, catalepsy の発現も認められなかった。さらに強制水泳試験と高架式十字迷路試験を用いて抑うつ症状ならびに不安症状についても評価を行ったが, それらの症状も有意な影響は認められなかった。以上のことから, この prepulse inhibition の障害は運動機能の障害によるものではなく, 抑うつ症状ならびに不安症状によるものでもないことが考えられた。

以上, ヒトの若年期に相当すると考えられる若齢期に THC の慢性投与を行ない, 成熟期における prepulse inhibition の障害を確認した。これはヒトの若年期における大麻服用による精神障害の動物モデルであり, 今後さらにこのモデルを用いて精神障害発現のメカニズムについて解明していくことが必要であると考えられる。

文 献

- 1) Isbell WL : Cannabinoid pharmacology. *Pharmacol. Rev.* 38 : 151-178, 1986.
- 2) McGlothlin WH and West LJ : The marihuana problem : an overview. *Am J Psychiatry* 125 : 370-378, 1968.
- 3) Maugh TH : Marihuana : the grass may no longer be greener. *Science* 185 : 683-685, 1974.
- 4) Maugh TH : Marihuana (II) : does it damage the brain. *Science* 185 : 775-776, 1974.
- 5) Keeler MH, Reifler CB, Liptzin MB : Spontaneous recurrence of marihuana effect. *Am J Psychiatry* 125 : 384-386, 1968.
- 6) Wayne H, Louisa D : Cannabis use and psychosis : a review of clinical and epidemiological evidence. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 34 : 26-34, 2000.
- 7) Davenne WA, Dysarz FA^{3rd}, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC : Determination and characterization of cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol* 34 : 605-613, 1988.
- 8) Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, and Bonner TI : Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 346 : 561-564, 1990.
- 9) Munro S, Thomas KL, Abu-Shaa M : Molecular characterization of a peripheral for cannabinoids. *Nature* 365 : 61-65, 1993.
- 10) Malilleux P, Vanderhaeghen JJ : Localization of cannabinoid receptor in the human developing and adult basal ganglia. Higher levels in the striatonigral neurons. *Neurosci Lett* 148 : 173-176, 1992.
- 11) Matsuda LA, Bonner TI : Localization of cannabinoid receptor mRNA in rat brain. *J Comp Neurol* 327 : 535-550, 1993.
- 12) Moldrich G, Wenger T : Localization of the CB₁ cannabinoid receptor in the rat brain An immunohistochemical study. *Peptides* 21 : 1735-1742, 2000.
- 13) Braff D, Stone C, Callaway E, Geyer M, Glick I, Bali L : Prestimulus effect on human startle reflex in normals and schizophrenics. *Psychophysiology* 15 : 339-343, 1978.
- 14) Geyer MA, Swerdlow NR, Mansbach RS, Braff DL : Response model of sensorimotor gating and habituation deficit in schizophrenia. *Brain Res. Bull* 25 : 485-495, 1990.
- 15) Renee S. Martin, Robert L. Secchi, Eric Sung, Martine Lemaire, Douglas W. Bonhaus, Linda R. Hedley, David A. Lowe : Effects of cannabinoid receptor ligands on psychosis-relevant behavior models in the rat. *Psychopharmacology* 165 : 128-135, 2003.
- 16) Schneider M, Koch M : The cannabinoid agonist WIN55, 212-2 reduces sensorimotor gating and recognition memory in rats. *Behav Pharmacol* 13 : 29-37, 2002.
- 17) Hannelore E, Thomas R, Hanns JK, Manfred RM, Wolfgang P, Lothar S, Gerd G, Margret RH : Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. *Psychopharmacology* 142 : 295-301, 1999.
- 18) Martin S, Michael K : Chronic Pubertal, but not Adult Chronic Cannabinoid treatment Impairs Sensorimotor Gating, Recognition Memory, and the per-

- formance in a Progressive Ratio Task in Adult Rats. *Neuropsychopharmacology* 28 : 1760-1769, 2003.
- 19) Rodriguez de Fonseca F, Ramos JA, Bonnín A, Fernandez-Ruiz JJ : Presence of cannabinoid binding sites in the brain from early postnatal ages. *Neuroreport* 4(2) : 135-138, 1993.
 - 20) Keith VA, Mansbach RS, Geyer MA : Failure of haloperidol to block the effects of phencyclidine and dizocilpine on prepulse inhibition of startle. *Biol Psychiatry* 30(6) : 557-566, 1991.
 - 21) Humby T, Wilkinson LS, Robbins TW, Geyer MA : Prepulse inhibit startle-induced reductions of extracellular dopamine in the nucleus accumbens of rat. *J. Neurosci* 16 : 2149-2156, 1996.
 - 22) Tanda G, Pontieri FE, Di Chiara G : Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common μ opioid receptor mechanism. *Science* 276 : 2048-2050, 1997.
 - 23) Andersen SL, Thompson AP, Krenz E, Teicher MH : Pubertal changes in gonadal hormones do not underlie adolescent dopamine receptor overproduction. *Psychoneuroendocrinology* 27 : 683-691, 2002.
 - 24) Martin H, Heinz H : Cannabis, vulnerability, and the onset of schizophrenia : an epidemiological perspective. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 34 : 468-475, 2000.
 - 25) Leroy S, Griffon N, Bourdel MC, Olie JP, Poirier MF, Krebs MO : Schizophrenia and the cannabinoid receptor type 1 (CB_1) : association study using a single-base polymorphism in coding exon 1. *Am J Med Genet* 105 : 749-752, 2001.
 - 26) Dean B, Sundram S, Bradbury R, Scarr E, Copolov D : Studies on [3H] CP-55940 binding in the human central nervous system : regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use. *Neuroscience* 103 : 9-15, 2001.
 - 27) Leweke FM, Guiffrida A, Wurster U, Emrich HM, Piomelli D : Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport* 10 : 1665-1669, 1999.

(平成17.11. 8受付, 18. 1. 6受理)