

慢性疼痛下におけるモルヒネ依存の修飾とその機序

鈴木 勉

星薬科大学薬品毒性学教室, 〒142-8501 品川区荏原 2-4-41

Modification of Morphine Dependence under Chronic Pain and Its Mechanism

Tsutomu SUZUKI

*Department of Toxicology, School of Pharmacy, Hoshi University, 2-4-41,
Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8501, Japan*

(Received August 24, 2001)

Clinical studies have demonstrated that when opiates are used to control cancer pain, psychological dependence and analgesic tolerance are not a major concern. The present study was, therefore, designed to investigate the modulation of rewarding effects of opiates under inflammatory chronic pain in SD rats. Formalin (2.5%, 50 μ l) or carrageenan (1%, 100 μ l) was injected into the plantar surface of the rat paw. Formalin and carrageenan reduced the paw pressure threshold. The hyperalgesia lasted for 9 to 13 days. Rewarding effect of morphine was evaluated by conditioned place preference paradigm. Morphine produced a significant place preference. This effect was significantly attenuated in inflamed groups as compared with the respective non-inflamed groups. Furthermore, the morphine-induced place preference in the inflamed group gradually recovered to the respective control level as the inflammation healed. On the other hand, we found that κ -opioid receptor agonists markedly inhibit rewarding effect of μ -opioid receptor agonists. Therefore, to elucidate the mechanism of this attenuation, the effects of pretreatment with κ - and δ -opioid receptor antagonists, nor-binaltorphimine (nor-BNI) and naltrindole (NTI), on the development of the morphine-induced place preference under inflammation were examined. Nor-BNI, but not NTI, eliminated the suppression of the morphine-induced place preference in inflamed groups. The morphine-induced increase in dopamine turnover in the limbic forebrain was suppressed under inflammation, and the suppression was abolished by the pretreatment with nor-BNI. These results suggest that endogenous κ -opioid systems may be activated by chronic inflammatory nociception, resulting in the suppression of the development of rewarding effects produced by morphine.

Key words—morphine; inflammatory nociception; rewarding effect; opioid receptor; dopamine

1. はじめに

現在, 死亡原因の第一位が癌であり, おおむね 3—4 人に 1 人が癌で亡くなっている。癌末期には多くの患者 (70—80%) が激しい疼痛に見舞われる。この際, 1986 年に公表された世界保健機構 (WHO) 方式癌疼痛治療法 (三段階除痛ラダー) が非常に有効であり,¹⁾ 本治療法を用いることにより約 80% の患者を癌疼痛から解放することができる。さらに, 鎮痛薬の副作用対策を万全に行い, 適切な鎮痛補助薬を用いることにより 90% 以上の患者を癌疼痛から解放することができる。この WHO 方式三段階癌疼痛治療法とは, まず第一段階として非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAIDs: アスピリンなど) を使用し, それでも痛みが残存したり, 増強する場合には第二段階として弱オピオイドのリン酸コデインな

どを用いる。それでも痛みが残存したり, 増強する場合には第三段階として強オピオイドのモルヒネを使用する。また, 第二及び三段階では非ステロイド性消炎鎮痛薬を併用した方がより効果的である場合が多いことが明らかにされている。^{1,2)}

モルヒネは動物実験や乱用者での成績から, 連用により鎮痛耐性や依存性を形成することが広く知られており, 癌患者及びその家族, さらに一部の医療従事者も癌疼痛治療にモルヒネを使用することを躊躇することが多々ある。すなわち, モルヒネは強力な麻薬性鎮痛薬であるため, 癌疼痛治療においても乱用の場合と同様に一度薬を飲んでしまうと薬を止めることが出来なくなり, 耐性が形成されて次第に量も増えてしまい, 最終的には廃人になってしまうという誤解が患者や一部の医療人にある。特に,

日本ではこのような誤解や躊躇が多く、1998年の人口100万人当たりの1日のモルヒネ消費量(g)はカナダ(102)、オーストラリア(99.5)、イギリス(77.1)、アメリカ(69.3)、フランス(66)、ドイツ(17.2)、そして日本(14.1)と先進国の中で最も低い。³⁾モルヒネはそのほとんどが癌疼痛治療に用いられていることから、この消費量は癌疼痛治療の水準を示していると考えられている。したがって、日本の癌疼痛治療はまだ十分な域に達していないことを示している。また、WHOの報告書でも、モルヒネによる癌疼痛治療の最大の阻害因子として依存性や耐性への懸念があげられている。²⁾しかし、これまでの長年の数多くの臨床経験から、癌患者にモルヒネを鎮痛目的で適切に使用する限り、モルヒネの精神依存は形成されず、さらにモルヒネの連用による鎮痛効果の減弱(鎮痛耐性)もほとんど起きないことが明らかにされている。²⁾ただし、臨床場面ではモルヒネの用量を増加しないと鎮痛効果が維持できない場合があるが、これは癌が進行し、疼痛が増強されるためと考えられている。しかし、これらの報告は臨床経験であり、実験的証明はなされていないのが現状である。Evidence based medicine (EBM)、すなわち根拠に基づいた医療が叫ばれる中、モルヒネによる癌疼痛治療の阻害因子を取り除くための根拠を提示することが多くの癌患者を疼痛から解放する最良の手段であり、この根拠を提示することが薬学研究者の使命とも考えられる。

一方、モルヒネと同様の性質を持つヘロインはその乱用や依存性が諸外国で未だに大きな社会問題となっている。このようなことから、痛みのない人がモルヒネやヘロインを用いる、すなわち乱用すると依存(依存症)が形成されることは明白である。しかし、癌疼痛のような激しい疼痛に対してモルヒネを適切に用いても依存はほとんど形成されないと考えられる。それでは、なぜ激しい慢性疼痛下ではモルヒネ依存が形成されないのであろうか。その根拠を明らかにするため、本研究では動物実験で慢性疼痛下におけるモルヒネ依存の修飾を検証し、なぜ慢性疼痛下では依存が形成されにくいのか、その機構を明らかにすることを試みた。

2. 慢性疼痛下におけるモルヒネ依存

実験にはSprague-Dawley系雄性ラットを使用し、1%カラゲニン0.1 ml及び2.5%ホルマリン50 μ lを

一側足蹠に投与した。また、対照群には生理食塩液を同様に投与した。カラゲニン及びホルマリンにより誘発される浮腫及び疼痛閾値の変化をそれぞれノギス及び圧刺激法(Randall-Selitto法)を用いて、1日1回17日間測定した。その結果、カラゲニン及びホルマリン投与後、有意な浮腫及び痛覚閾値の低下が観察された。これらの有意な変化は起炎物質の投与翌日が最も強度で、その後徐々に軽減し、カラゲニンでは13日間、ホルマリンでは9日間疼痛閾値の低下が持続した。⁴⁾そこで、有意な浮腫及び痛覚閾値の低下が観察されている期間に以下の依存性試験を行った。

上記の慢性疼痛モデルを用いて、モルヒネの報酬効果を条件づけ場所嗜好性試験(Conditioned Place Preference: CPP)⁵⁾に従って評価した。この実験は薬物の効果と白(凹凸)・黒(平面)2-コンパートメントボックスの白・黒(視覚)あるいは床面の凹凸・平面(触覚)を動物に条件づけ後、動物にこれらの2ボックスを選択させ、動物が薬物処置側ボックスを好む場合にはその薬物に報酬効果(精神依存)が存在し、反対に溶媒処置側ボックスを好む場合には嫌悪効果が存在すると評価する方法である。ラットに薬物あるいは溶媒を投与して一方のボックスに1時間閉じ込め、翌日は反対に溶媒あるいは薬物を投与し他方のボックスに1時間閉じ込めた。この操作を2回(4日間)繰り返し、5日目にはこのような条件づけの試験を次のように行った。ボックスの中央の仕切りは取り外し可能なギロチンドアになっており、このギロチンドアを取り除いてプラットフォームを設置した。条件づけしたラットをこのプラットフォームに乗せ、ラットが床に降りてから15分間の各コンパートメントへの滞在時間を測定し、報酬効果及び嫌悪効果を評価した。本法によりモルヒネ、コカイン、メタンフェタミンなどの依存性薬物の報酬効果を検討したところ、これらの薬物は用量依存的でかつ有意な報酬効果を示した。⁴⁻⁸⁾ところが、炎症性疼痛下においてはいずれの薬物でも有意な報酬効果を示さなかった(Fig. 1)。すなわち、疼痛下においてはモルヒネのみならず、コカインやメタンフェタミンの精神依存も抑制されることが明らかになった。そこで、疼痛強度と報酬効果抑制の関連性を検討するために、起炎物質投与後最も強度な浮腫及び痛覚閾値の低下を示す1日目より

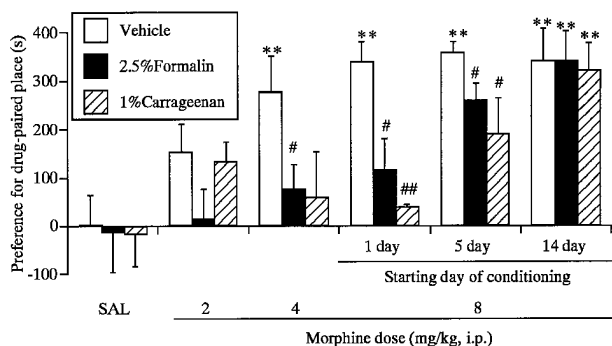


Fig. 1. Effects of Inflammation and the Conditioning Period on the Development of the Morphine-Induced Place Preference

The ordinate represents the preference for the drug-paired place. Each column represents the mean with S.E.M. of 8–10 animals. The conditioning scores were analyzed with a one-way analysis of variance followed by Dunnett's test. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$; significant conditioning. # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$; significantly different from the preference in the vehicle-treated group at the respective dose.

モルヒネの条件づけを行う群，痛覚閾値の低下が回復過程にある5日目，あるいは痛覚閾値の低下がほぼ対照群のレベルに回復した14日目よりモルヒネの条件づけを行い，それぞれの報酬効果を検討した。その結果，モルヒネの報酬効果は疼痛強度に依存して抑制されることが明らかとなった (Fig. 1)。これらの事実より，臨床経験と同様に慢性疼痛下ではモルヒネの精神依存がほとんど形成されないことを明らかにした。また，慢性疼痛下におけるモルヒネ精神依存の形成抑制の程度は疼痛強度に対応することも明確にした。⁴⁾ 癌疼痛には炎症性疼痛だけでなく，神経圧迫や神経損傷による疼痛なども含まれ，これらは神経因性疼痛と呼ばれている。そこで，神経因性疼痛モデルを Seltzer らの方法⁹⁾に従い，ペントバルビタール麻酔下のマウスの右後足坐骨神経を7–0絹糸で半周結紮して作製した。この坐骨神経結紮マウスでは，神経因性疼痛として特徴的な痛みであるアロディニアと痛覚過敏が誘発され，術後4日目から10日間にわたって最も強度な痛覚過敏が観察されたため，坐骨神経結紮モデルにおけるモルヒネの精神依存を検討した。その結果，坐骨神経結紮神経因性疼痛モデルではモルヒネの全身投与あるいは脳室内投与によって誘発される報酬効果は全く認められなかった。これらは，臨床において癌患者がモルヒネを使用しても精神依存がほとんど形成されないという臨床報告をさらに支持する結果である。¹⁰⁾

次に，上記の慢性疼痛モデルを用い，著者らの開発した薬物混入飼料法¹⁰⁾に従いモルヒネの身体依存を形成した。すなわち，モルヒネを飼料に0.5 mg/gの濃度で混入し，このモルヒネ混入飼料を7日間ラットに摂取させて身体依存を形成し，その後普通飼料に置き換えて自然休薬を行い，誘発される退薬症候 (離脱症状) を観察した。モルヒネ休薬後に観察される体重減少は退薬症候の客観的かつ定量的な指標として非常に優れていることは数多く報告されている。¹¹⁾ この体重減少は対照群において休薬2日目がピークとなり，約10%であったが，カラゲニン及びホルマリン処置群では休薬1日目がピークとなり，約7%であった。また，疼痛下における休薬2日目の体重減少は回復傾向を示し，対照群に比較し有意に軽度であった。さらに，臨床において癌疼痛の原因が除去され，モルヒネの適用が不要となった場合にはモルヒネ投与量の漸減法に従い，休薬されている。そこで，この漸減法を考慮し，モルヒネの混入濃度を0.5から0.25，さらに0.125 mg/g (各濃度2日間処置) に漸減し，最終的に普通飼料に置き換えて退薬症候を観察した。慢性疼痛下では体重減少などの退薬症候は全く観察されなかったが，対照群では体重増加の有意な抑制が観察された。このような結果より，慢性疼痛下ではモルヒネ身体依存の形成が減弱されることが明らかになり，さらに漸減法では退薬症候が全く観察されなかったことから，モルヒネの投与を中断する場合には漸減法が非常に有用であることを実験的に証明した。¹²⁾

このように，炎症性慢性疼痛下ではモルヒネの精神依存のみならず，身体依存の形成も部分的に抑制されることを明らかにした。これらの結果は長年の臨床経験から明らかにされている「癌疼痛からの解放を目的としてモルヒネを使用しても精神依存が問題になることはない」という結果を強く支持するものである。

3. 慢性疼痛下でモルヒネ依存が問題にならない理由

次に，慢性疼痛下においてモルヒネ精神依存がなぜ抑制されるのかを検討した。モルヒネはオピオイド受容体に結合して種々の薬理作用を発現する。オピオイド受容体は μ , δ 及び κ 受容体タイプに分類され，各受容体タイプはそれぞれ異なった生理的機能を営んでいる。モルヒネは主に μ 受容体に結合

して鎮痛作用、鎮痛耐性や依存性を形成する。また、 μ と δ 受容体は相互に類似した生理的機能を持っているのに対して、 κ 受容体は嫌悪効果、利尿作用など μ 及び δ 受容体の生理的機能とは相反する機能を持っている。著者らは既にモルヒネの報酬効果が κ 受容体拮抗薬により抑制され、この抑制効果が κ 受容体拮抗薬により消失することを始めて明らかにしている。^{13,14}さらに、モルヒネの鎮痛効果は κ 受容体拮抗薬(U-50,488Hなど)により相加的に増強され、モルヒネの慢性投与による鎮痛耐性は代表的な κ 受容体拮抗薬U-50,488Hにより有意に抑制される。¹⁵⁻¹⁷また、 κ 受容体拮抗薬であるU-50,488Hはモルヒネの身体依存形成及び退薬症候の発現を抑制しないが、¹⁸TRK-820及び内因性 κ 受容体拮抗薬ダイノルフィン^{19,20}は抑制し、 κ 受容体拮抗薬ノル・ピナルトルフィミンはモルヒネの退薬症候を有意に増悪する。¹⁵ κ 受容体は κ_1 、 κ_2 及び κ_3 受容体サブタイプに分類されており、^{21,22}U-50,488Hは κ_1 受容体に選択的であり、TRK-820は κ_2 及び κ_3 受容体に拮抗薬として働くものと考えられている。^{14,17,19,23}したがって、 κ_2 及び κ_3 受容体がモルヒネ身体依存の形成抑制に一部関与していると考えられる。すなわち、 κ 受容体は μ や δ 受容体の慢性的な活性化による鎮痛耐性、精神依存、身体依存などの副作用の発現を抑制的に調節しているものと考えられる。

このような事実から、著者らは慢性疼痛下におけるモルヒネの精神依存の形成抑制をオピオイド受容体間の相互作用という観点から検討した。すなわち、慢性疼痛下では内因性オピオイド神経系が変化している可能性が考えられるため、慢性疼痛下におけるモルヒネ誘発報酬効果の抑制に対する δ 及び κ 受容体拮抗薬(ナルトリンドール及びノル・ピナルトルフィミン)の影響を検討した。ナルトリンドールの前処置では慢性疼痛下のモルヒネ誘発報酬効果の抑制になんら影響を及ぼさなかったが、ノル・ピナルトルフィミン前処置では慢性疼痛下におけるモルヒネ誘発報酬効果の抑制作用が消失し、対照群と同様の報酬効果を示した(Fig. 2)。これらの結果より、著者らは「慢性疼痛下では κ オピオイド神経系が活性化され、この活性化により μ 受容体拮抗薬モルヒネの精神依存が抑制される」という仮説を提唱した。²⁴

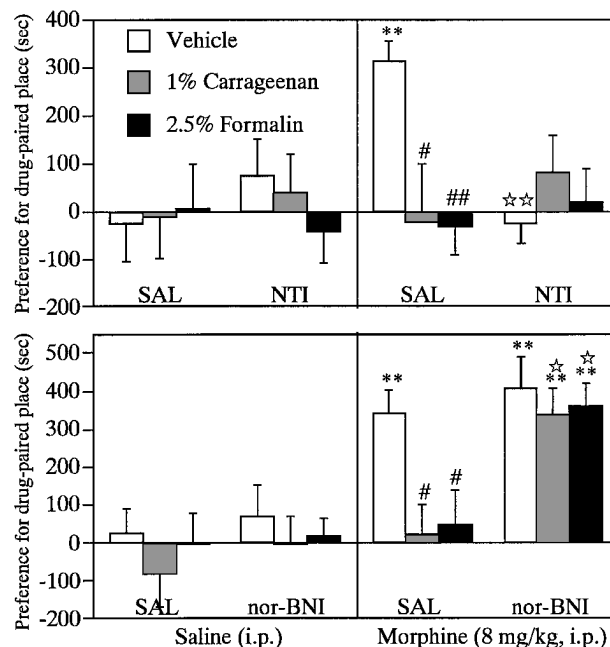


Fig. 2. Effects of Treatment with Naltrindole (NTI) or Norbinaltorphimine (nor-BNI) on the Morphine-Induced Place Preference under the Inflammations

Rats were administered δ -opioid receptor antagonist NTI (3 mg/kg, i.p.) and κ -opioid receptor antagonist nor-BNI (5 mg/kg, s.c.) 45 min and 6 hr before morphine injection, respectively. Each column represents the mean with S.E.M. of 8-10 animals.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. saline-saline-treated group.

$p < 0.05$ vs. vehicle-treated group.

☆ $p < 0.05$, ☆☆ $p < 0.01$ vs. saline-morphine-treated group.

4. 慢性疼痛下における脳内報酬系の変化

モルヒネなどの依存性薬物の精神依存は脳内報酬系(腹側被蓋野(起始核)から側坐核に投射している中脳辺縁ドパミン神経系)の賦活化により発現すると考えられている。²⁵腹側被蓋野には抑制性 γ -アミノ酪酸(GABA)神経系が投射しており、このGABA神経系の起始核に μ 受容体が豊富に分布している。モルヒネはこの μ 受容体を賦活化して抑制性GABA神経系を抑制するため、脱抑制が起こり中脳辺縁ドパミン神経系が興奮して側坐核よりドパミンが遊離されて精神依存を発現すると想定されている(Fig. 3)。²⁵一方、 κ 受容体は中脳辺縁ドパミン神経系の投射先である側坐核に豊富に分布しており、この側坐核に κ 受容体を制御しているダイノルフィン神経系が投射し、中脳辺縁ドパミン神経系の活性化を抑制的に調節していると考えられている。このような脳内報酬系の生理解剖学的知見から、著者らは慢性疼痛下において脳内報酬系である中脳辺縁ドパミン神経系がどのように修飾されるのかを検討した。ラットの足蹠に起炎物質フォルマリ

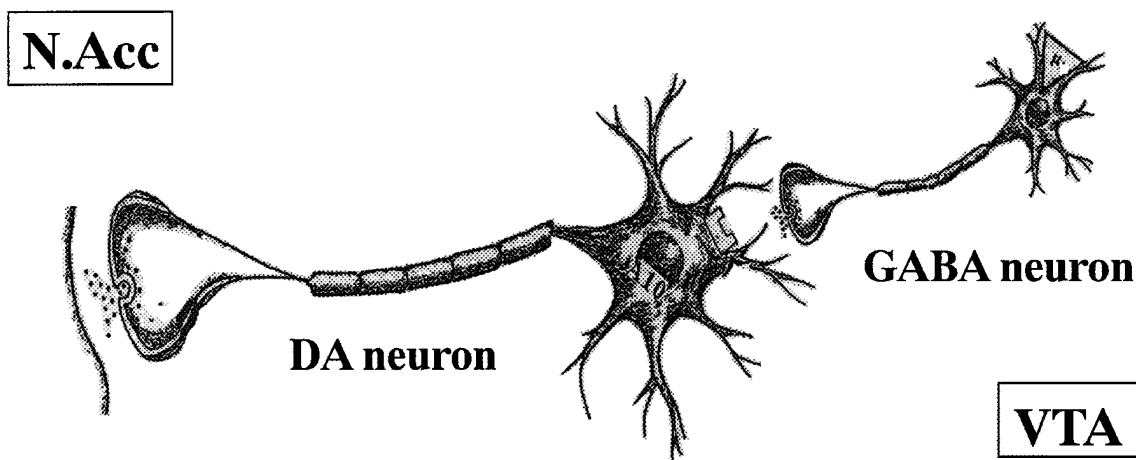


Fig. 3. A Hypothetical Model for the Modulation of the Mesolimbic Dopaminergic System by Opioidergic Transmission

ンを投与して炎症性慢性疼痛を誘発し、この動物にモルヒネ (8 mg/kg) を投与して前脳辺縁部 (側坐核を含む部位) のドパミン (DA), DOPAC (3,4-dihydroxyphenylacetic acid) 及び HVA (homovanillic acid) を高速液体クロマトグラフィー-電子捕獲検出器 (HPLC-ECD) を用いて測定し、ドパミン代謝回転 [(DOPAC+HVA)/DA] を求めてドパミン神経系の活性度を検討した。非疼痛下のラットではモルヒネの投与により前脳辺縁部におけるドパミン代謝回転が著しく亢進され、中脳辺縁ドパミン神経系が著明に活性化された。ところが、慢性疼痛下のラットではモルヒネ投与による前脳辺縁部におけるドパミン代謝回転の亢進の程度が減弱し、非疼痛下に比べ有意に低下することを明らかにした。さらに、 κ 受容体拮抗薬ノル・ピナルトルフィンを慢性疼痛ラットに前処置後、モルヒネを投与するとドパミン代謝回転亢進の減弱は消失し、非疼痛下のラットと類似の値を示した。²⁵⁾ これらの結果より、著者らはモルヒネにより脳内報酬系 (中脳辺縁ドパミン神経系) が賦活されるが、慢性疼痛下では κ 受容体が活性化され、モルヒネによる脳内報酬系の賦活の程度が減弱することを証明した。したがって、癌疼痛下ではダイノルフィン (κ) 神経系が亢進され、モルヒネによる脳内報酬系の賦活をその投射部位 (側坐核) に分布している κ 受容体の活性化を介して抑制し、精神依存の発現を抑制していることを示唆した。

一方、神経因性疼痛モデルにおけるモルヒネの精神依存の抑制は κ 受容体拮抗薬により部分的にしき遮断されなかったことから、ダイノルフィン (κ)

神経系以外の関与も考えられる。そこで、坐骨神経を部分結紮したラットを用い、マイクロダイアリシス法により、モルヒネ投与による側坐核内のドパミン遊離量の変化を直接検討した。その結果、非結紮群で認められるモルヒネのドパミン遊離作用は坐骨神経結紮群において有意に減弱した。これらのことから、神経因性疼痛下では、ドパミン合成量の低下あるいはモルヒネによるドパミン遊離作用の減弱が生じているため、精神依存が形成されないことが示唆された。¹⁰⁾

5. 慢性疼痛下における鎮痛耐性及び身体依存の抑制機序

癌疼痛下ではモルヒネの鎮痛耐性や身体依存の形成も減弱するものと臨床経験から考えられている。著者らは前述のように動物実験においても、慢性疼痛下ではモルヒネの鎮痛耐性や身体依存の形成が減弱されることを明らかにしている。鎮痛耐性や身体依存の形成機構がまだ明確にされていないため、この抑制機序を明確に説明することは困難である。しかし、著者らは κ 受容体作動薬により κ 受容体を活性化することにより、モルヒネの鎮痛耐性 (κ_1 受容体) や身体依存 (κ_2 あるいは κ_3 受容体) が抑制され、反対に κ 受容体拮抗薬ではモルヒネの鎮痛耐性や身体依存を悪化させることを明らかにしている。¹⁶⁾ これらの事実から、癌疼痛下ではダイノルフィン神経系が亢進し、ダイノルフィンにより κ 受容体が活性化されるため、モルヒネの鎮痛耐性や身体依存の形成が抑制されることを想定している。このように、著者らは癌疼痛のような慢性疼痛下ではモルヒネの鎮痛耐性や依存形成が抑制されること

を動物実験で始めて明らかにし、さらにその抑制機序も一部明らかにしている。

6. おわりに

癌患者、その家族、また一部の医療従事者は「モルヒネ—麻薬—依存性」を連想し、癌疼痛に対するモルヒネの使用を躊躇したり、十分な鎮痛用量のモルヒネを投与できないケースが多々ある。このような連想は薬物乱用の防止を考えた場合には非常に効果的であり、事実先進諸国の中でも日本の薬物乱用が少ない理由とも考えられる。一方、日本の癌疼痛に対するモルヒネの使用量は先進諸国の中で最も少ない。すなわち、癌疼痛で苦しみながら亡くなる患者が先進国の中で日本が最も多いことを意味している。モルヒネの依存性を懸念し、癌疼痛を我慢することは癌の治療及び患者の QOL (quality of life) 向上において大きな問題である。本研究で明らかにしたように、生体には素晴らしい調節機構があり、癌疼痛治療にモルヒネを使用してもこの調節機構により依存性や鎮痛耐性はほとんど形成されない。このような研究成果を evidence として、EBM に基づき、癌疼痛治療にモルヒネが積極的に使用され、一人でも多くの癌患者が激しい疼痛から解放されることを願って止まない。

REFERENCES

- World Health Organization, Translated by Takeda F, Cancer Pain relief. With method for relief of cancer pain, Kanehara Publishing Co., Tokyo, 1987, pp. 10–21.
- World Health Organization, Translated by Takeda F., Cancer Pain relief. With a guide to opioid availability (2nd edition), Kanehara Publishing Co., Tokyo, 1996, pp. 1–69.
- Nartocic Division, Pharmaceutical and Medical Safety Bureau, Ministry of Health and Welfare, Report on administrative measures against narcotics and stimulants abuse, 2000, pp. 19–22.
- Suzuki T., Kishimoto Y., Misawa M., *Life Sci.*, **59**, 1667–1674 (1996).
- Suzuki T., Masukawa Y., Misawa M., *Psychopharmacology*, **102**, 438–442 (1990).
- Suzuki T., Masukawa Y., Shiozaki Y., Misawa M., *Psychopharmacology*, **105**, 9–12 (1991).
- Suzuki T., Funada M., Narita M., Misawa M., Nagase H., *Brain Res.*, **602**, 45–52 (1993).
- Suzuki T., *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, **18**, 75–83 (1996).
- Seltzer Z., Dubner R., Shir Y., *Pain*, **43**, 205–218 (1990).
- Ozaki S, Narita M, Suzuki T., *Jpn. J. Clin. Med.*, **59**, 1704–1712 (2001).
- Suzuki T., *Jpn. J. Pharmacol.*, **52**, 1–10 (1990).
- Suzuki T., *Sympom Control Cancer Patients*, **8**, 59–62 (1997).
- Funada M., Suzuki T., Narita M., Misawa M., Nagase H., *Neuropharmacology*, **32**, 1315–1323 (1993).
- Tsuji M., Takeda H., Matsumiya T., Nagase H., Narita M., Suzuki T., *Life Sci.*, **68**, 1717–1725 (2001).
- Narita M., Takahashi Y., Takamori K., Funada M., Suzuki T., Misawa M., Nagase H., *Jpn. J. Pharmacol.*, **62**, 15–24 (1993).
- Suzuki T., Narita M., Takahashi Y., Misawa M., Nagase H., *Eur. J. Pharmacol.*, **213**, 91–97 (1992).
- Tsuji M., Yamazaki M., Takeda H., Matsumiya T., Nagase H., Tseng L.F., Narita M., Suzuki T., *Eur. J. Pharmacol.*, **394**, 91–95 (2000).
- Fukagawa Y., Katz J. L., Suzuki T., *Eur. J. Pharmacol.*, **170**, 47–51 (1989).
- Tsuji M., Takeda H., Matsumiya T., Nagase H., Yamazaki M., Narita M., Suzuki T., *Life Sci.*, **25**, PL353–358 (2000).
- Green P. G., Lee N. M., *Eur. J. Pharmacol.*, **145**, 267–272 (1988).
- Clark J. A., Liu L., Price M., Hersh B., Edelson M., Pasternak G.W., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **251**, 461–468 (1989).
- Zukin R. S., Eghbali M., Olive E. M., Unterwald, E. M., Temple A., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **85**, 4061–4065 (1988).
- Nagase H., Hayakawa J., Kawamura K., Kawai K., Takezawa Y., Matsuura H., Tajima T., Endo T., *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 366–369 (1998).
- Suzuki T., Kishimoto Y., Misawa M., Nagase H., Takeda F., *Life Sci.*, **64**, PL1–7 (1999).
- Koob, G. F., *Trends Pharmacol. Sci.*, **13**, 177–184 (1992).