

治療抵抗性うつ病に奏効する薬剤の創薬を目指して
—電気けいれん療法の有用性と脳由来神経栄養因子 (BDNF) の関与—

李 炳錦,^a 末丸克矢,^{*,a,b} 北村佳久,^c 崔 然吉,^a 五味田 裕,^c 荒木博陽^{a,b}

Strategy to Develop a New Drug for Treatment-resistant Depression
—Role of Electroconvulsive Stimuli and BDNF—

Bingjin LI,^a Katsuya SUEMARU,^{*,a,b} Yoshihisa KITAMURA,^c Ranji CUI,^a
Yutaka GOMITA,^c and Hiroaki ARAKI^{a,b}

^aDepartment of Clinical Pharmacology and Pharmacy, Brain Science, Ehime University Graduate School of Medicine, ^bDivision of Pharmacy, Ehime University Hospital, Shitsukawa, Toon City, Ehime 791-0295, Japan, and ^cDepartment of Hospital Pharmacy, Okayama University Medical School, Shikata-cho, Okayama City 700-8558, Japan

(Received January 5, 2007)

In recent years, depression studies have focused on morphological changes associated with depression. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a neurotrophic factor that plays an important role in the morphological changes associated with depression and the mechanisms of antidepressants. On the other hand, hyperfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis has been linked to pathophysiology of depression. In our previous studies, ACTH-treated rats served as a valuable animal model of tricyclic antidepressant-resistant depressive conditions. However, few neuroanatomic studies have been done. In the present study, we investigated mechanisms underlying ACTH-treated rat serving an imipramine treatment-resistant depression model using c-Fos as a marker. The c-Fos immunohistochemical study indicated that the medial prefrontal cortex is an action site of imipramine in ACTH-treated rats. Electroconvulsive therapy is considered an effective treatment for treatment-resistant depression. However, the mechanisms causing treatment-resistant depressive conditions are unknown. We investigated the effect of repeated electrical convulsive shock (ECS)-treatment using the forced swim test, a screening method for antidepressant-like activity, and hippocampal BDNF protein levels in ACTH-treated rats. Findings showed that repeated ECS treatment decreased the immobility time during forced swim test. Furthermore, the ECS treatment also markedly increased the hippocampal BDNF levels in the rat tricyclic antidepressant-resistant depression model. In addition, the repeated ECS treatment showed long-lasting effects on forced swim test and increased hippocampal BDNF levels in normal rats. These findings suggest that BDNF plays a key role in the antidepressant-like effect of ECS and that increased BDNF may be involved in promoting the long-lasting effect.

Key words—treatment-resistant depression; antidepressant; electrical convulsive shock; brain-derived neurotrophic factor (BDNF); hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis

1. はじめに

うつ病は、身体的症状からみると、気分の落ち込み、意欲の減退、興味、関心の喪失、不安・焦燥などを伴う疾患である。その原因として脳の機能障害、消失体験、本人の性格のほかにストレスが主な

原因となっている。特にうつ病は自殺率が高く、先進国で多発する疾患であり、現在大きな社会問題となっている。WHOによる最近の疫学的調査報告書によると、国際疾患分類システム (ICD-10) に基づくすべての疾患のなかで、うつ病の有病者数は第7位にランクされ、さらに2020年になると第2位になると予測されている。¹⁾

抗うつ薬の有効率は7割程度で、薬物治療に反応しない治療抵抗性うつ病が約3割存在する。治療抵抗性うつ病の定義は様々であり、十分量の抗うつ薬を長期間投与してもなお、反応性に乏しい抗うつ薬

^a愛媛大学大学院医学系研究科脳・神経病態制御医学臨床薬理薬剤学 (〒791-0295 愛媛県東温市志津川), ^b愛媛大学医学部附属病院薬剤部, ^c岡山大学医学部歯学部附属病院薬剤部 (〒700-8558 岡山市四方町)

*e-mail: suemaru@m.ehime-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第126年会シンポジウムGS-1で発表したものを中心に記述したものである。

抵抗性うつ病を指す場合と、さらに他の治療法を重ねてもなお奏効しない重症のうつ病を指す場合がある。薬物反応からみた imipramine 治療抵抗性うつ病は imipramine 1 日 200 mg を 4 週間服用して効果が出ない場合 imipramine 治療抵抗性うつ病と定義される。

神経化学からの抗うつ薬の作用機序をみると、抗うつ薬は神経伝達物質の増加、受容体の downregulation、細胞内の second messenger 系に作用し、リン酸化を通じて抗うつ効果を示す。最近、神経細胞の形態学的変化を通じて抗うつ効果が発現する可能性が示唆されている。その中で、BDNF が注目され、抗うつ薬が BDNF の増加を介して病態に奏効していることが明らかにされている。うつ病患者の MRI によると海馬の体積が減少するとの報告があり、^{2,3)} また、抗うつ薬服用の患者の死後脳で BDNF が増加していることも確認されている。⁴⁾ 一方、うつ病は中枢神経の異常のみならず、HPA 系の亢進が関与すると引き起こされるとも言われている。^{5,6)} ストレス刺激に対する内分泌系の応答システムとしても HPA 系がよく知られているが、うつ病への HPA 系の関与をみると、まずグルココルチコイド受容体 (GR) の機能低下により corticotropin-releasing hormone (CRH) の過剰分泌が起き、その結果 adreno-corticotropin hormone (ACTH) が過剰分泌になり、海馬が萎縮し、遷延化すると抑うつ状態、あるいは治療抵抗性うつ病になると言われている。また、HPA 系の過活動が続く場合に神経細胞内外のレベルで障害が惹起され、慢性的に脳に病変を引き起こし、BDNF が減少することにより海馬の萎縮が起こるのではないかという仮説も示されている。

様々な治療に対して奏効しないうつ病治療の最後手段として、高い有効性と安全性を示す電気刺激法 (ECT) が行われている。しかしながら、そのメカニズムについてはまだ不明な点が多く残されている。

そこで、われわれは ECT の有用性と BDNF の関与について三環系抗うつ薬治療抵抗性動物モデルである ACTH 反復投与ラットを用いて研究したので紹介する。既に、北村らは ACTH 反復投与ラットが三環系抗うつ薬である imipramine に治療抵抗性の動物モデルであることを報告している。⁷⁾ 本稿では、最初に ACTH 治療抵抗性うつ病動物モデルに

おける imipramine 作用減弱に関与する脳部位について検討した。続いて、本モデルにおける電気刺激法 (ECS) の作用について強制水泳法による不動時間及び BDNF 量を指標とした検討結果を紹介する。さらに、反復 ECS による抗うつ効果の持続作用の機序についての検討結果を示す。

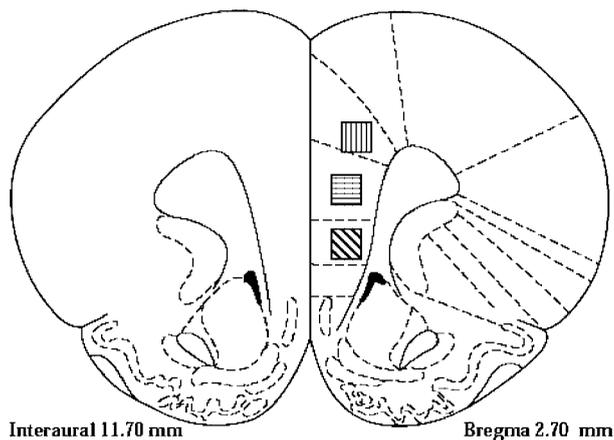
2. Imipramine 治療抵抗性動物モデル (ACTH 反復投与ラット) の特性

Imipramine に治療抵抗性動物モデルである ACTH 反復投与ラットの研究は、Kitamura ら²⁾ が多く報告している。モデルは ACTH (100 μ g/rat, 皮下投与) を 14 日間反復投与することにより作成する。ACTH 反復投与ラットではうつ病患者に特異的な神経生物学的変化である HPA 系の過活動、すなわち corticosterone の増加、⁷⁾ 5-HT₂ 受容体の亢進⁸⁾ が認められる。うつ病患者に類似した症状として副腎の肥大、無気力、体重減少が観察される。また、本モデルにおいては、コントロール動物で認められる imipramine の強制水泳法による抗うつ様効果である不動時間の短縮は全く認められない。しかし、治療抵抗性うつ病患者において臨床上有効性が認められている imipramine と lithium の併用を行うと著明な不動時間短縮作用が認められ、⁷⁾ 本モデルは imipramine 治療抵抗性うつ病モデルの可能性が示唆されている。

これまでうつ病モデル、特に治療抵抗性うつ病に対する適切なモデルは世界的に存在しなかった。したがって、うつ病のみならず治療抵抗性うつ病の脳内における詳細なメカニズムの解明や治療法の評価についてはおのずと限界があった。今回、われわれは過去の行動薬理学的研究に基づき、さらに神経解剖学的及び神経化学的研究において神経細胞のマーカーとして評価されている c-Fos を用いて三環系抗うつ薬である imipramine の効果発現の脳部位について評価した。

ACTH (100 μ g/rat) は 14 日間反復皮下投与した。投与最後日に imipramine (30 mg/kg) を腹腔内投与し、その 30 min 後に大量のバルビツレートにより深睡眠状態とし、脳の灌流を行った。c-Fos 発現部位として検討した場所は海馬、扁桃体及び内側前頭前野である。海馬歯状回と扁桃体中心核において c-Fos 発現は ACTH 反復投与ラットにおいて有意な増加を示したが、この増加は非特異的増加で

あると推察された。一方、血中 imipramine 濃度は Saline と ACTH 両群において有意な差はみられなかった。しかしながら、興味深いことに内側前頭前野において imipramine の投与は Saline 投与ラットにおいて c-Fos 発現を増加したが、ACTH 投与ラットにおいては c-Fos 発現の増加作用が全くみられなかった (Figs. 1, 2)。本事実から、内側前頭前野は ACTH を反復投与したラットにおいては、im-



- ▨ Cg1, Cingulate cortex, area 1
- ▤ PrL, Prelimbic cortex
- ▩ IL, Infralimbic cortex

Fig. 1. Representative Schematic Diagram of the Medial Prefrontal Cortex

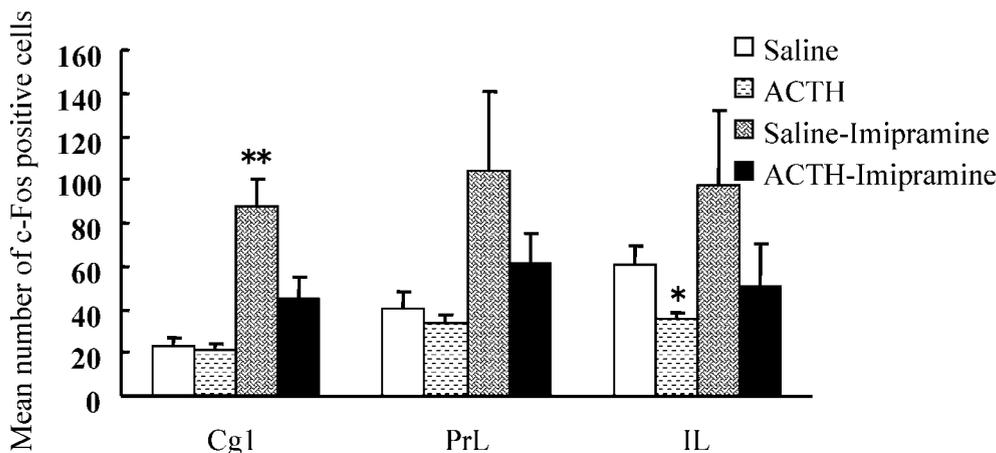


Fig. 2. Effect of Imipramine on c-Fos Expression within the Medial Prefrontal Cortex in ACTH-treated Rats
 ACTH was administered once daily for 14 days. C-Fos study was performed 30 min after imipramine administration. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, vs saline group, Two-way ANOVA followed by Tukey's multiple comparison test or *t*-test, Mean \pm S.E., $n = 3-4$.

ipramine の作用減弱に関与する特異的な脳部位であることが推察された。この結果について、Kitamura ら^{8,9)}の行動薬理学的実験結果と併せて考慮すると、恐らく 5-HT_{2A} あるいは 5-HT_{1A} 受容体が関与することが推察される。事実、内側前頭前野には行動実験結果と一致する 5-HT_{2A} 並びに 5-HT_{1A} 受容体が多く分布しており、これらの受容体に対して ACTH 反復投与が影響を及ぼし imipramine の作用が減弱したのではないかと考えられる。しかし、具体的にどの受容体が係わっているかについてはさらに詳細な検討が必要であると思われる。以上のように、imipramine 作用発現部位の 1 つとして内側前頭前野が関与するものと考えられた。また、ACTH 反復投与ラットでは内側前頭前野における imipramine の効果が減弱することが治療抵抗性を引き起こす要因となることが推察された。したがって、内側前頭前野は抗うつ薬の新しい重要な作用部位として今後検討が必要な脳部位の 1 つであろう。

3. 電気刺激療法の有用性と脳由来神経栄養因子の関与

臨床では電気刺激治療 (ECT) は non-pharmacological treatment として治療抵抗性うつ病において効果発現が早く、安全な治療法として用いられている。^{10,11)} 動物実験において電気刺激法 (ECS) は強制水泳試験において不動時間短縮作用を示す。¹²⁻¹⁴⁾ また、ECS 処置は海馬において神経保護的作用を示すとされる脳由来神経栄養因子 (BDNF) の

mRNA 及びその蛋白の増加¹⁵⁻¹⁸)を引き起こすとともに、神経細胞の新生 (neurogenesis) の増加をもたらす。^{19,20} しかしながら、HPA 系の過活動に起因する治療抵抗性うつ病に対する ECS の効果発現機序については不明な点が多く残されている。そこで、われわれは ACTH 反復投与による治療抵抗性うつ病動物モデルにおける反復 ECS の作用を明らかにする目的で実験を行った。ACTH 及び imipramine は 14 日間反復投与し、ECS は 6 日あるいは 14 日間反復処置した。最後 ECS 処置あるいは imipramine 投与日の 24 時間、7 日及び 15 日目に強制水泳試験と BDNF 測定用に海馬の sampling を行った。強制水泳試験では円柱状の装置 (直径: 15.5 cm 高さ: 37 cm) に $25 \pm 1^\circ\text{C}$ の水を深さ 20 cm になるように入れる。ラットを装置の中に入ると最初は必死に逃避しようとするが、しばらくするとあきらめて動かなくなる。その状態が人間の絶望状態、すなわちうつ状態を反映する評価法として、抗うつ薬の screening モデルとして評価されている。²¹ なお、抗うつ効果を有する薬物では不動時間が短縮される。Figure 3 に ACTH 動物モデルにおける反復 ECS の不動時間短縮作用の結果を示した。反復 ECS 負荷 6 日間の動物において Saline 群の動物は著明な不動時間短縮作用を示した。特に imipramine の効果が消失した ACTH モデルにおいて、反復 ECS は強い不動時間短縮作用を示した。反復 ECS 14 日後においても同様に著明な不動時間短縮作用が認められた。

不動時間短縮作用には一部自発運動量の増加が関与することが指摘されている。すなわち、抗うつ作用はなく単に動き回るような薬物 (覚醒剤、抗コリン薬など) でも不動時間は短縮する。そこで、不動時間に対する運動量の影響を検討するために自発運動量を測定した。6 日及び 14 日間の ECS 処置は、Saline 及び ACTH 投与動物の自発運動量を有意に増加した (Fig. 4)。一方、imipramine の反復投与では自発運動量の有意な増加はみられなかった。すなわち、反復 ECS 24 h 後の不動時間短縮作用に自発運動量が一部関与することが考えられるが、反復 ECS 処置動物の不動時間短縮には単に泳ぐという行動のみならず、もぐったり、ジャンプしたりする行動も観察されており、覚醒剤や抗コリン薬のような非特異的な薬剤とはその行動タイプが異なる。

抗うつ薬は 5-HT₂ 受容体の down regulation を通じて、抗うつ効果を示すことが報告されている。既に Kitamura らは 5-HT₂ 受容体作動薬の (±)-DOI によって誘発される wet-dog shakes 行動を指標した検討を行い、imipramine の反復投与により用量依存的に wet-dog shakes 行動を抑制することを報告している。²² ところが、ACTH を反復前投与すると imipramine の (±)-DOI 誘発 wet-dog shakes 行動に対する抑制作用は消失する。このことは imipramine の反復投与は 5-HT₂ 受容体の過感受性を軽減し、効果を示すと考えられるが、ACTH 反復投与が本作用に拮抗していることをうかがわせる。この事実から、もし ECS が ACTH 投与ラットにお

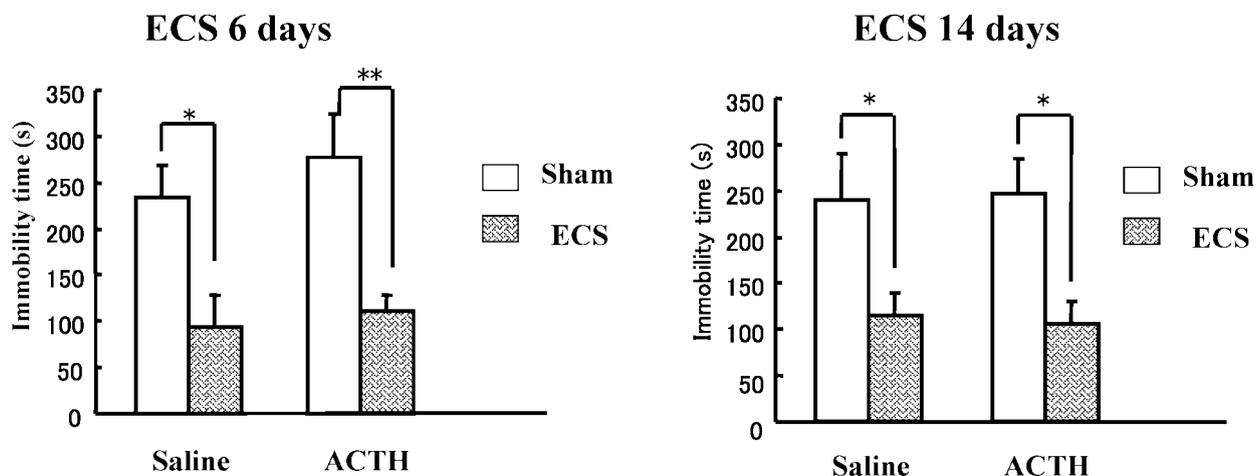


Fig. 3. Effect of Repeated ECS Treatment on the Immobility Time in the Forced Swim Test in Saline and ACTH Rats

ECS was administered once daily for 6 or 14 days. Rats were treated with ACTH ($100 \mu\text{g}/\text{rat s.c.}$) once daily for 14 days. Forced swim test was performed 24 h after last ECS treatment. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$. Two-way or one-way ANOVA followed by Student's *t*-test or Dunnett's test. Mean \pm S.E., $n = 6-9$.

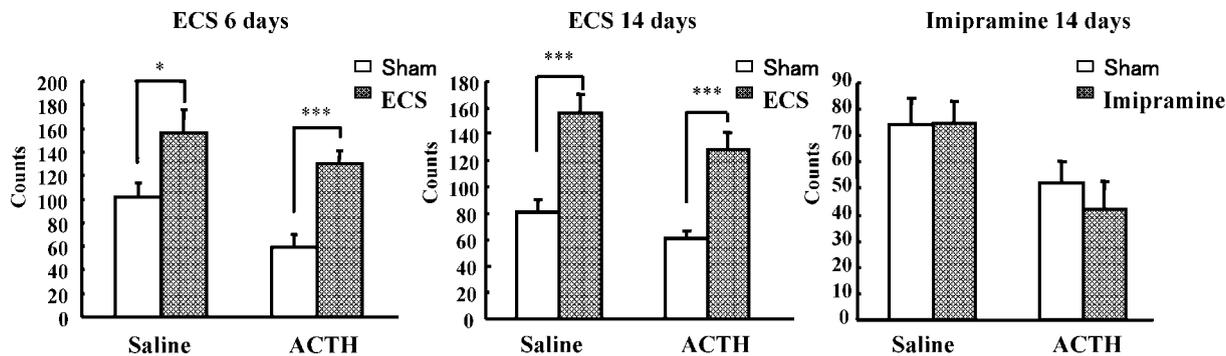


Fig. 4. Effect of Repeated ECS and Imipramine Treatment on Locomotor Activity

ECS was administered for 6 or 14 days, and imipramine (10 mg/kg, *i.p.*) was administered for 14 days. ECS or imipramine was administered 30 min after the administration of ACTH or saline. Open-field test was performed 24 h after last ECS treatment. * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$. Two-way ANOVA followed by Student's *t*-test. Mean \pm S.E., $n = 6-9$.

いて wet-dog shakes 行動を有意に抑制すれば、それは 5-HT₂ 受容体に対する感受性の変化に基づくのではないかという仮説をたてた。ACTH 投与ラットにおける (\pm)-DOI 誘発 wet-dog shakes 行動に対する反復 ECS の影響について検討を行ったところ、予想とは異なり反復 ECS の負荷により逆に wet-dog shakes 行動は有意に増加した (Fig. 5)。したがって、本結果から反復 ECS 処置は正常ラットと ACTH ラットの両方ともに 5-HT₂ 受容体の過感受性を惹起することが明らかとなり、5-HT₂ 受容体の down regulation 仮説では ACTH 反復投与ラットにおける ECS の抗うつ様効果は説明できない可能性が推察された。そこで、われわれは ECS のメカニズムに関して細胞内のシグナル伝達系に注目し、脳内の BDNF について更なる検討を行った。その結果、Fig. 6 に示すように反復 ECS 6 日又は 14 日負荷の Saline 群と ACTH 群において海馬の BDNF 量は有意に増加した。しかし、imipramine の反復投与では BDNF 量には変化がみられなかった。本実験の結果から、ECS の抗うつ効果は 5-HT₂ 受容体 down regulation によるものではなく、一部海馬の BDNF の増加で説明できる可能性が推察された。最近 Bocchio-Chiavetto らは治療抵抗性うつ病患者における血中 BDNF 量が ECT により増加することを報告している。²³⁾ 臨床でのこの結果はわれわれの動物実験結果と一致するものであり、うつ病における BDNF の重要性を示唆するものである。

4. 反復 ECS の持続効果とその機序

臨床において三環系抗うつ薬あるいは SSRI を数

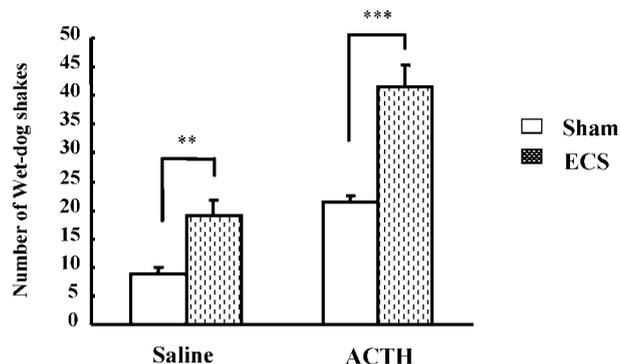


Fig. 5. The Effect of Repeated ECS Treatment for 14 Days on the (\pm)-DOI-induced Wet-dog Shake Response in Saline and ACTH Rats

Rats were treated with ACTH (100 μ g/rat *s.c.*) once daily for 14 days. ECS treatment was performed 30 min after ACTH or saline treatment. Measurement of the (\pm)-DOI-induced wet-dog shake response was performed 24 h after the final treatment with ACTH. ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. Two-way ANOVA followed by Student's *t*-test. Mean \pm S.E., $n = 8-9$.

週間に渡って連続して服用することによりその効果が出現する。²⁴⁻²⁶⁾ しかも、再発の可能性があることから少なくとも 3-6 ヶ月間は連続服用しなければならない。^{27,28)} しかしながら、ECT の場合は週に 2-3 回、合計 5-10 回処置することでその効果が発揮される。²⁹⁾ また、その効果は長く持続し、6 ヶ月まで持続するという報告もある。³⁰⁾ そこでわれわれは ECS の効果持続期間とその作用メカニズムについて検討した。まず、ECS の強制水泳試験における効果の持続作用について検討した。ECS を 14 日間反復負荷し、最終処置 6 時間及び 1 日後において強制水泳試験を行ったところ著明な不動時間短縮作用が現れ、その効果は 3 日後まで継続した (Fig. 7)。7 日後にも、有意ではないものの不動時間は短

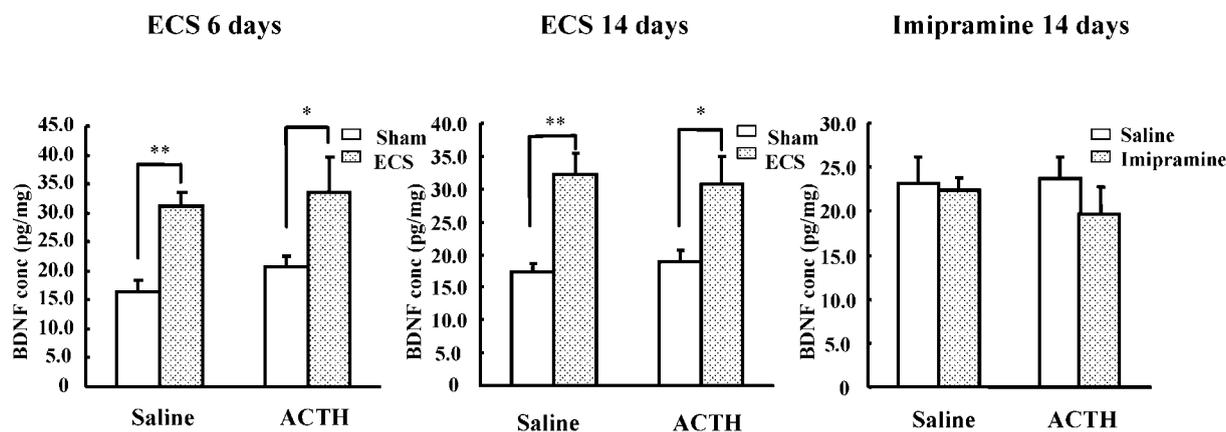


Fig. 6. Effect of Repeated ECS and Imipramine Treatment on the BDNF Protein Level in the Hippocampus in the Saline and ACTH Rats

ECS was administered for 6 or 14 days, and imipramine (10 mg/kg, *i.p.*) was administered for 14 days. ECS or imipramine was administered 30 min after the administration of ACTH or saline. BDNF sampling was performed 24 h after last ECS or imipramine treatment. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ Two-way ANOVA followed by Student's *t*-test. Mean \pm S.E., $n = 6-8$.

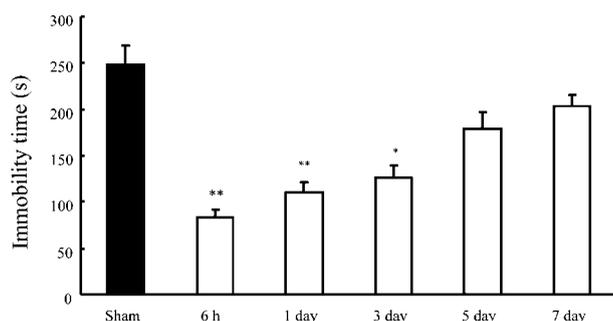


Fig. 7. Withdrawal Effect from the 14 Days ECS Treatment on Immobility Time in the Forced Swim Test

ECS was treated for 14 days, and forced swim test was performed 6 h, 1, 3, 5 and 7 day after last ECS treatment. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ versus sham control, one-way ANOVA followed by Bonferroni test. Mean \pm S.E., $n = 7$.

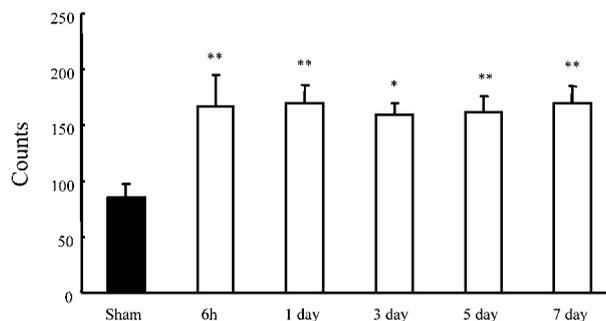


Fig. 8. Withdrawal Effect from Repeated ECS Treatment on Locomotor Activity in the Open-field Test

ECS was administered for 14 days, open-field test was performed 6 h, 1, 3, 5 and 7 day after last ECS treatment. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ versus sham control, one-way ANOVA followed by Bonferroni test. Mean \pm S.E., $n = 7$.

縮していた。自発運動量について検討した結果、自発運動量は ECS 後の 6 時間から 7 日目まで継続して上昇が認められた (Fig. 8)。さらに脳内の BDNF 蛋白量を測定したところ (Fig. 9)、海馬の BDNF 量は反復電気刺激の 6 時間後に著明な増加を示し、7 日目まで引き続き増加している状態であった。われわれの前述の研究においても海馬における BDNF は反復 ECS 負荷の 24 時間後において有意な増加を示した。³¹⁾ 既に Altar らは反復 ECS により海馬において BDNF が増加し、その効果は少なくとも 3 日後まで続いていることを報告している。¹⁷⁾ 一方、Hoshaw らは BDNF 1 μ g を脳室内 (ICV) に投与した場合、modified 強制水泳試験において著明な不動時間短縮作用を示し、その効果は少なくとも 6 日間持続することを報告している。³²⁾

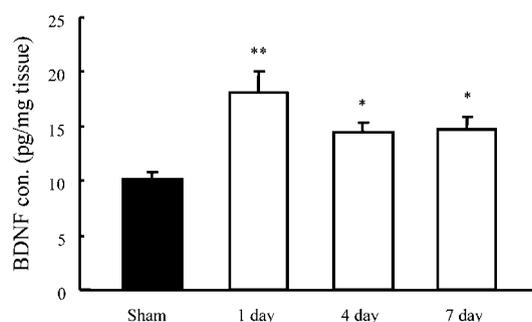


Fig. 9. Persistence of BDNF Increases in the Hippocampus Following 14 Days ECS Treatment

ECS was administered for 14 days, BDNF sampling was performed 1, 4 and 7 day after last ECS treatment. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ versus sham control, one-way ANOVA followed by Bonferroni test. Mean \pm S.E., $n = 8$.

海馬に BDNF (0.25 μ g, bilateral) を微量注入した場合、抗うつ効果は 10 日まで持続するとする報告もある。³³⁾ さらに、BDNF を反復して脳室内に投与

すると自発運動量が増加するという報告もある。³⁴⁾興味深い最近の報告によると、BDNFはdopamine神経系に促進的に作用することが報告されている。³⁵⁻³⁷⁾しかも、ECSにより誘発されたdopamine神経系の亢進は少なくとも1週間から3週間まで持続する。^{38,39)}すなわち、ECSはBDNFを介して大脳辺縁系の側坐核及び脳辺縁系の扁桃核と海馬におけるdopamine神経系の活動性を上昇させることにより抗うつ作用を発揮している可能性が考えられる。⁴⁰⁻⁴³⁾以上の結果からBDNFの増加が正常ラットにおける強制水泳試験での不動時間短縮作用と自発運動量に関係することが推察された。今後ACTH投与ラットを用いて、内側前頭前野を含め、これらの変化について更なる検討が必要である。

REFERENCES

- 1) Lecrubier Y., *J. Clin. Psychiatry*, **62**, 4-9 (2001).
- 2) Sheline Y. I., Wang P. W., Gado M. H., Csernansky J. G., Vannier M. W., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **93**, 3908-3913 (1996).
- 3) Videbech P., Ravnkilde B., *Am. J. Psychiatry*, **161**, 1957-1966 (2004).
- 4) Chen B., Dowlatsahi D., MacQueen G. M., Wang J. F., Young L. T., *Biol. Psychiatry*, **50**, 260-265 (2001).
- 5) Carroll B. J., Curtis G. C., *Aust. N. Z. J. Psychiatry*, **10**, 13-20 (1976).
- 6) Heuser I., Yassouridis A., Holsboer F., *J. Psychiatr. Res.*, **28**, 341-356 (1994).
- 7) Kitamura Y., Araki H., Gomita Y., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **71**, 63-69 (2002).
- 8) Kitamura Y., Araki H., Suemaru K., Gomita Y., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **72**, 397-402 (2002).
- 9) Kitamura Y., Araki H., Shibata K., Gomita Y., Tanizaki Y., *Eur. J. Pharmacol.*, **481**, 5-77 (2003).
- 10) Paul S. M., Extein I., Calil H. M., Potter W. Z., Chodoff P., Goodwin F. K., *Am. J. Psychiatry*, **138**, 486-489 (1981).
- 11) Pagnin D., de Queiroz V., Pini S., Cassano G. B., *J. ECT.*, **20**, 13-20 (2004).
- 12) Porsolt R. D., Bertin A., Jalfre M., *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **229**, 327-336 (1977).
- 13) Danysz W., Kostowski W., Hauptmann M., Bidzinski A., *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, **41**, 15-22 (1989).
- 14) Scott E. K., Shiraya S. S., Pekary A. E., Satin A., *J. Psychiatr. Res.*, **38**, 237-240 (2004).
- 15) Nibuya M., Morinobu S., Duman R., *J. Neurosci.*, **15**, 7539-7547 (1995).
- 16) Duman R. S., Vaidya V. A., *J. ECT.*, **14**, 181-193 (1998).
- 17) Altar C. A., Whitehead R. E., Chen R., Wortwein G., Madsen M. R., *Biol. Psychiatry*, **54**, 703-709 (2003).
- 18) Altar C. A., Laeng P., Jurata L. W., Brockman J. A., Lemire A., Bullard J., Bukhman Y. V., Young T. A., Charles V., Palfreyman M. G., *J. Neurosci.*, **24**, 2667-2677 (2004).
- 19) Scott B. W., Wojtowicz J. M., Burnham W. M., *Exp. Neurol.*, **165**, 231-236 (2000).
- 20) Madsen T. M., Yeh D. D., Valentine G. W., Duman R. S., *Neuropsychopharmacology*, **30**, 27-34 (2005).
- 21) Porsolt R. D., Bertin A., Jalfre M., *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **229**, 327-336 (1977).
- 22) Kawakami Y., Kitamura Y., Araki H., Kitagawa K., Suemaru K., Shibata K., Gomita Y., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **81**, 65-70 (2005).
- 23) Bocchio-Chiavetto L., Zanardini R., Borolomasi M., Abate M., Segala M., Giacomuzzi M., Andrea Riva M., Marchina E., Pasqualetti P., Perez J., Gennarelli M., *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **16**, 620-624 (2006).
- 24) Artigas F., Perez V., Alvarez E., *Arch. Gen. Psychiatry*, **51**, 248-251 (1994).
- 25) Blier P., Bergeron R., *J. Clin. Psychopharmacol.*, **15**, 217-222 (1995).
- 26) Katz M. M., Tekell J. L., Bowden C. L., Brannan S., Houston J. P., Berman N., Frazer A., *Neuropsychopharmacology*, **29**, 566-579 (2004).
- 27) Keller M. B., *J. Clin. Psychiatry*, **17**, 41-48 (1999).
- 28) Hirschfeld R. M., *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.*, **403**, 35-38 (2000).
- 29) Weiner R. D., "Electroconvulsive Therapy, Section 31.7," Vol. II, Chap. 31, eds. by Kaplan H.I., Sadock B. J., Williams & Wilkins., Baltimore, London, 1989, pp. 1670-1680.
- 30) Pettinati H. M., Tamburello T. A., Ruetsch

- C. R., *Psychopharmacol. (Bulletin)*, **30**, 471–475 (1994).
- 31) Li B., Suemaru K., Cui R., Kitamura Y., Gomita Y., Araki H., *Eur. J. Pharmacol.*, **529**, 114–121 (2006).
- 32) Hoshaw B. A., Malberg J. E., Lucki I., *Brain Res.*, **1037**, 204–208 (2005).
- 33) Shirayama Y., Chen A. C., Nakagawa S., Russell D. S., Duman R. S., *J. Neurosci.*, **22**, 3251–3261 (2002).
- 34) Naert G., Ixart G., Tapia-Arancibia L., Givalois L., *Neuroscience*, **139**, 779–789 (2006).
- 35) Horger B. A., Iyasere C. A., Berhow M. T., Messer C. J., Nestler E. J., Taylor J. R., *J. Neurosci.*, **19**, 4110–4122 (1999).
- 36) Martin-Iverson M. T., Todd K. G., Altar C. A., *J. Neurosci.*, **14**, 1262–1270 (1994).
- 37) Narita M., Aoki K., Takagi M., Yajima Y., Suzuki T., *Neuroscience*, **119**, 767–775 (2003).
- 38) Smith S. E., Sharp T., *Psychopharmacology (Berlin)*, **133**, 77–84 (1997).
- 39) Zarrindast M. R., Sahebgharani M., Burnham W. M., *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **14**, 509–514 (2004).
- 40) Duncan G. E., Breese G. R., Criswell H., Stumpf W. E., Mueller R. A., Covey J. B., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **238**, 758–762 (1986).
- 41) Kawashima K., Araki H., Uchiyama Y., Aihara H., *Eur. J. Pharmacol.*, **141**, 1–6 (1987).
- 42) Dremencov E., Gur E., Lerer B., Newman M. E., *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **27**, 729–739 (2003).
- 43) Plaznik A., Kostowski W., *Eur. J. Pharmacol.*, **135**, 389–396 (1987).