

Morphine 単回投与ラットにおける Naloxone 誘発条件付け場所 嫌悪行動に対する扁桃体の関与

石田 茂,^a 下坂理帆,^a 河崎陽一,^b 金 春玉,^a
北村佳久,^c 荒木博陽,^d 千堂年昭,^{*,a,b} 五味田 裕^{a,b}

Involvement of the Amygdala on Place Aversion Induced by Naloxone in Single-Dose Morphine-Treated Rats

Shigeru ISHIDA,^a Riho SHIMOSAKA,^a Yoichi KAWASAKI,^b
Chunyu JIN,^a Yoshihisa KITAMURA,^c Hiroaki ARAKI,^d
Toshiaki SENDO,^{*,a,b} and Yutaka GOMITA^{a,b}

^aDepartment of Clinical Pharmacy, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University, ^bDepartment of Hospital Pharmacy, Okayama University Hospital, 2-5-1, Shikata-cho, Okayama City 700-8558, Japan, ^cDepartment of Pharmaceutical Care and Health Sciences, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University, 1-1-1, Tsushima-naka, Okayama City 700-8530, Japan, ^dDivision of Pharmacy, Ehime University Hospital, Shitsukawa, Toon City 791-0295, Japan

(Received October 31, 2007)

Signs characteristic of opiate withdrawal symptoms can be precipitated by an opiate antagonist after short-term infusion or even a single dose of an opiate both in humans and in animals. This phenomenon has been referred to as acute dependence. In contrast to extensive studies on chronic dependence, less is known about the neural mechanisms mediating acute dependence. It will benefit the development of appropriate therapies to facilitate opiate abstinence and reduced craving to better understand the mechanisms underlying acute opiate dependence and to determine whether there are dissociation and similarity between the early and fully developed stages of dependence. In the present study, we examined the influence of c-Fos expression in the amygdala in acquisition of conditioned place aversion (CPA) induced by naloxone-precipitated withdrawal from a single morphine exposure 24 h earlier. The effect of microinjection into the central amygdaloid nucleus (CeA) of various kinds of glutamatergic neurotransmission inhibitors was also investigated. Findings showed that CeA displayed significant increase in c-Fos expression in the acquisition of CPA. Furthermore, CPA was attenuated significantly and dose-dependently by microinjection into CeA of all glutamatergic neurotransmission inhibitors (NMDA receptor antagonist (+)-5-methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo [*a,d*] cyclo-hepten-5,10-imine maleate (MK-801), AMPA receptor antagonist 1-(4-aminophenyl) 4-methyl-7,8-methylenedioxy-5H-2,3-benzodiazepine hydrochloride (GYKI52466), metabotropic glutamate receptor antagonist (±)- α -methyl-4-carboxyphenylglycine (MCPG), and glutamate release inhibitor riluzole). These findings suggest that CeA involves the acquisition of CPA induced by naloxone-precipitated withdrawal from a single morphine exposure, and the function of the glutamatergic system projected from the amygdala to nucleus accumbens plays a facilitative role in formation of morphine dependence.

Key words—morphine; naloxone; acute dependence; central amygdaloid nucleus (CeA); glutamatergic neurotransmission; conditioned place aversion

^a岡山大学大学院医歯薬学総合研究科臨床薬剤学, ^b岡山大学病院薬剤部 (〒700-8558 岡山市鹿田町 2-5-1), ^c岡山大学大学院医歯薬学総合研究科医薬管理学 (〒700-8530 岡山市津島中 1-1-1), ^d愛媛大学医学部附属病院薬剤部 (〒791-0295 東温市志津川)

*e-mail: sendou@md.okayama-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第127年会シンポジウムSD6で発表したものを中心に記述したものである。

1. はじめに

依存性薬物の乱用は、乱用者個人に留まることのない深刻な社会問題であり、近年、わが国でも依存性薬物の乱用が急増し、乱用者が低年齢化している。一方、麻薬性鎮痛薬の1つである morphine は有用な鎮痛薬として広く臨床で用いられている反面、依存形成への懸念から、患者や医師がその麻薬

性を恐れ、十分な疼痛治療が行われない場合が見受けられる。オピオイド類の慢性投与による依存形成時に、薬物投与の中止あるいはオピオイド受容体拮抗薬の投与で退薬症状が現れる。一方、オピオイド類の単回あるいは短期間投与時にも、オピオイド受容体拮抗薬の投与により、ヒト¹⁻³⁾及び動物⁴⁻⁸⁾において、急性依存と言われる特徴的な禁断症状が現れる。現在までに、慢性依存に関する多くの研究が行われているが、急性依存についてはいまだ不明な点が多数多く残されている。したがって、急性依存発症の根底にある神経メカニズムをより明確にすることは、オピオイドによる禁断症状を軽減し、薬物への渴望を抑える適切な治療方法を見出すために有用である。

Morphine 単回投与 24 時間後において、ヒトでは、縮瞳や呼吸抑制などのアゴニスト作用は既に消失しているものの、naloxone の投与によって誘発された禁断症状は持続していることが知られている。^{2,3)} ラットにおいても、morphine 単回投与から 22 時間、24 時間、さらには 48 時間後に naloxone を投与することによって禁断症状が誘発されるといった同様の結果が報告されている。^{5,9-11)} これらの知見から、morphine 急性投与によって、morphine のアゴニスト作用に比べ長時間に渡って持続するなんらかの変化が引き起こされていると考えられる。すなわち、オピオイドの単回投与で依存形成機構の形成が惹起されている可能性が推察される。しかしながら、これらの変化の根底にある神経メカニズムについてはいまだ解明されていない。

また近年、morphine 鎮痛耐性及び身体依存形成過程において、グルタミン酸受容体の 1 つである NMDA 受容体の関与が見い出されて以来、morphine 依存における NMDA 受容体についての研究が精力的に行われている。さらに、覚醒剤やオピオイドの精神依存形成過程にも NMDA 受容体をはじめとするグルタミン酸受容体の関与を強く示唆する報告^{12,13)} や、禁断症状発現時に扁桃体中心核などの脳部位において細胞外グルタミン酸濃度が著明に上昇する報告¹⁴⁾ などが数多くなされている。これらの知見から、脳内のグルタミン酸神経系が、薬物依存形成・禁断症状発現に重要な役割を果たしていると考えられる。

そこでわれわれはいまだに、オピオイド依存形

成過程における神経メカニズムを明確にすることを目的として研究を行ってきた。本稿では、特にオピオイド依存形成過程における扁桃体の役割を明らかにすることを目的として、morphine 急性依存モデル及び条件付け場所嫌悪行動を用いて検討を行ったので紹介する。まず、morphine 単回投与ラットにおける naloxone 誘発条件付け場所嫌悪行動について示す。続いて、神経細胞活性化のマーカーとして評価されている c-Fos を指標として、条件付け場所嫌悪性の獲得時及び発現時における扁桃体の関与の可能性について概説する。さらに、脳内微量注入を用いた本行動に対する扁桃体中心核内グルタミン酸神経系の影響についての検討結果を示す。

2. Morphine 単回投与ラットにおける Naloxone 誘発条件付け場所嫌悪行動

依存性薬物の報酬効果を評価する方法の 1 つに、条件付け場所嗜好性試験 (conditioned place preference; CPP) 法がある。一方、CPP 法は嫌悪性の評価に応用することができ、この場合を特に条件付け場所嫌悪行動試験 (conditioned place aversion; CPA) 法と呼ぶ。ヒトにおいて、オピオイド退薬と結び付いた精神的禁断症状として、不安や抑うつ、不穏、緊張、興奮、不快感などがある。¹⁵⁻¹⁷⁾ このヒトの精神的依存に基づく禁断誘発の嫌悪性を反映すると考えられている動物の行動変化の 1 つに、CPA 法により評価される、条件付け場所嫌悪行動が知られている。条件付け場所嫌悪行動は、オピオイド禁断による嫌悪性を評価するのに信頼性の高い行動指標であることが報告されている。^{18,19)} そして、本嫌悪行動は、慢性依存動物で発現することが知られているが、急性依存動物でも同様に発現することが明らかになっている。^{5,11,20)} 実際、morphine の単回投与 24 時間あるいは 48 時間後に naloxone を投与したラットにおいて、その発現が確認されている。^{5,11)}

われわれはこれまで、morphine 単回投与ラットにおける naloxone 誘発条件付け場所嫌悪行動実験を Parker らの方法^{11,21)} に準じて行ってきた。基本実験プロトコルを Fig. 1 に示す。行動観察装置は、金網及びサンドペーパーの 2 つの区画を持つ黒色壁の木製のボックスを用いた。実験 1 日目に、すべてのラットに saline を皮下投与し、その 5 分後にいずれかの区画に 30 分間放置し、条件付けを行っ

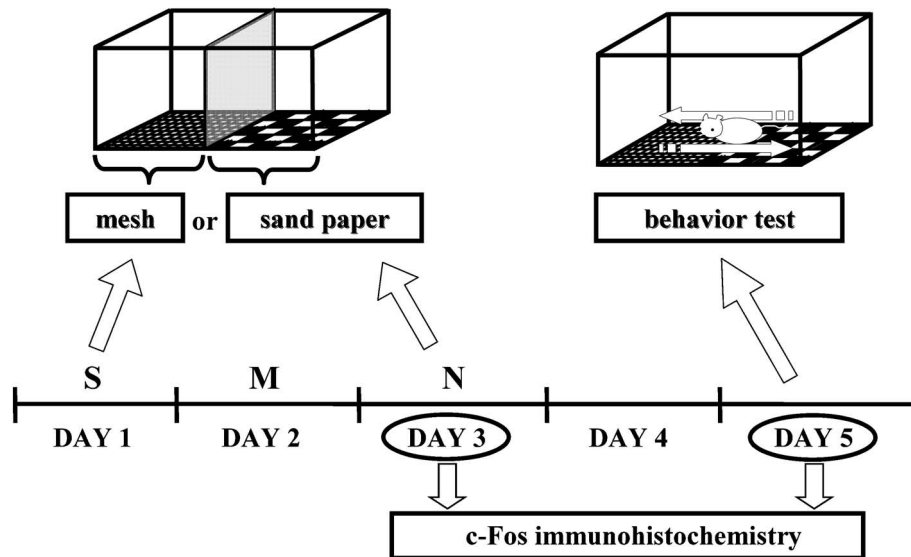


Fig. 1. General Protocol of Experiment

Conditioned place aversion (CPA) is a reliable measure to evaluate the aversive consequence of opiate withdrawal. The behavior test was conducted in drug-free state. Acquisition of CPA (DAY 3) and expression of CPA (DAY 5) induced by naloxone 24 h following a single morphine exposure was examined by means of immunoreactivity of c-Fos protein. S: saline, M: morphine, N: naloxone.

た. このとき条件付けした区画を nontreatment-paired chamber と定義した. 2 日目は morphine (10 mg/kg) を単回皮下投与した. 3 日目 (morphine 投与 24 時間後) に naloxone (0.5 mg/kg) を皮下投与し, その 5 分後に初日とは反対側の区画に 30 分間放置し, 条件付けを行った. このとき条件付けした区画を treatment-paired chamber と定義した. 3 日目の条件付けから 48 時間後, ラットが 15 分間, 両区画を自由に行き来できる状態にし, 各区画の滞在時間を測定した. 嫌悪性の評価は, aversion score (treatment-paired chamber での滞在時間から nontreatment-paired chamber での滞在時間を引いた値) で示した.

その結果, Fig. 2 に示すように, morphine 単回投与ラットにおいて, その 24 時間後に naloxone を皮下投与することで, 1 回の条件付けで場所嫌悪行動の発現が誘発された. Morphine 単回投与時, あるいは naloxone 単回投与時には場所嫌悪行動は誘発されないことから, この嫌悪性は naloxone 投与前に morphine を前投与することによって発現しているものと考えられる. したがって, naloxone 誘発条件付け場所嫌悪行動は, 慢性依存時だけでなく急性依存時においても, morphine 依存及び禁断による嫌悪性を評価するのに信頼性の高い行動指標であることが示唆された.^{11,22)}

3. 条件付け場所嫌悪性の獲得時及び発現時における扁桃体の関与の可能性

Morphine 単回投与ラットにおける naloxone 誘発条件付け場所嫌悪行動は, 依存形成の初期段階における中枢神経系で惹起されるなんらかの変化を解明するために極めて有用な方法と考えられる. したがって, 本行動に關与する神経経路の解明は, 薬物依存に対する薬物療法の開発につながる重要な情報を得られるものである. しかしながら, 本行動の発現機序に關与している脳部位については明確になっていない.

慢性依存時において, 条件付け場所嫌悪行動を用いた, オピオイド禁断の negative な動機付け成分に対する神経細胞学的基質を探る研究がこれまで数多くなされている. 条件付け嫌悪性を獲得し, 条件付け嫌悪行動として発現する状態は, オピオイド禁断と環境刺激との結び付きによるものであることから, より臨床状態に近いものと考えられる. 一方, extended amygdala は, 哺乳類前脳部の扁桃体中心核及び内側核, 分界条床核, 側坐核 shell 部からなるマクロ組織であり, 20 年ほど前からその存在が提唱されている.²³⁻²⁵⁾ そして, 慢性依存に基づく条件付け場所嫌悪性の神経解剖学的な基質に, この脳部位が關与していることが数多く報告されている.^{14,26-30)} しかし, 急性依存モデルにおける extend-

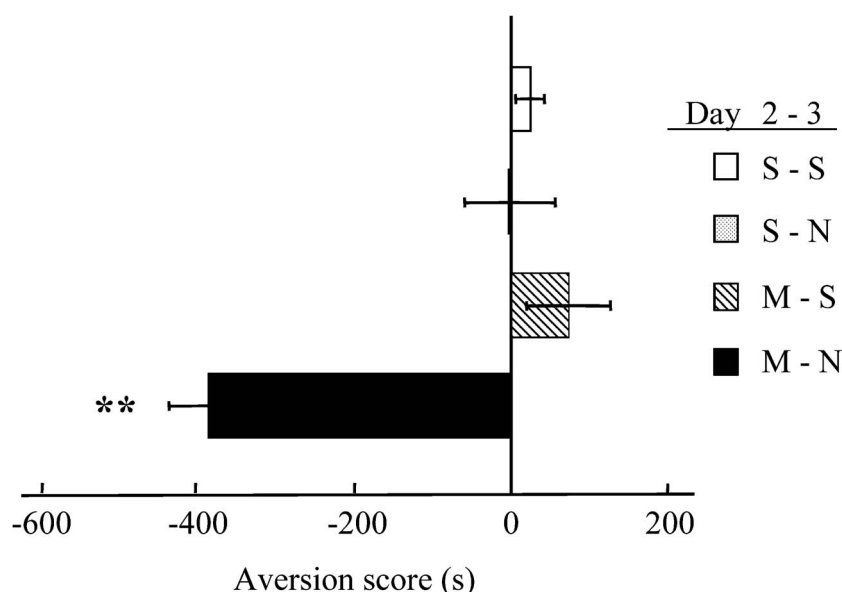


Fig. 2. Place Aversion Induced by Naloxone in Single-dose Morphine Treated Rats

Aversion scores are expressed as the mean time (\pm S.E.) in seconds spent in the treatment-paired chamber minus the mean time in seconds spent in the non-treatment-paired chamber during the place preference test. S: saline, M: morphine, N: naloxone. $**p < 0.01$, vs S-S group, Two-way ANOVA followed by Scheffe's test, $n = 5$.

ed amygdala の役割については、いまだ明らかにされていない。そこでわれわれは、急性依存においても extended amygdala が条件付け場所嫌悪性に関与しているという仮説を立て検討を行った。脳部位の特定には、神経細胞活性化のマーカーとして評価されている c-Fos を指標とし、条件付け場所嫌悪性の獲得時の c-Fos 発現を検討した。その結果、扁桃体中心核及び内側核において、c-Fos 発現の有意な増加が認められた。³¹⁾ つまり、急性 morphine 依存モデルにおいても、これらの脳部位が場所嫌悪性の獲得に関与している可能性が示唆された。

次にわれわれは、オピオイド禁断の情動的側面に関与し、禁断による条件付け場所嫌悪性の獲得に関連する脳部位である扁桃体に特に着目した。扁桃体と条件付け場所嫌悪性との関連をさらに明確にするため、本急性 morphine 依存モデルラットを用い、条件付け場所嫌悪性の獲得時 (DAY 3) 及び発現時 (DAY 5) における扁桃体中心核、内側核、基底外側核の c-Fos 発現に対する naloxone 用量依存性について検討した (Fig. 1)。その結果、Fig. 3 に示すように、扁桃体中心核において、条件付け場所嫌悪性の獲得時に用量依存的な c-Fos 発現の有意な増加が認められた。³²⁾ 扁桃体中心核における代表的な顕微鏡写真を Fig. 4 に示す。一方で、条件付け場所嫌悪性の発現時には、いずれの部位においても

c-Fos 発現に著明な変化はみられなかった。³²⁾ この結果は、条件付け場所嫌悪行動あるいは、その他の条件付け行動を指標に行った多くの報告と一致する。Schulteis らは、clonidine がラットにおける条件付けオピオイド禁断症状の獲得を阻害するが、その発現は抑制しないことを報告している。³³⁾ また、ドパミン受容体遮断薬である pimozide が、cocaine あるいは食物による条件付けの確立を阻害するが、条件付け反応の発現には影響を与えないことが報告されている。^{34,35)} これらの知見と合わせて考慮すると、急性 morphine 依存における禁断誘発の条件付け場所嫌悪性の獲得には、扁桃体中心核が特異的に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。一方、本検討において、条件付け場所嫌悪行動の発現は、扁桃体での神経細胞の活性化により惹起されたものではない可能性が示された。しかし、Harris らは Fos 様タンパクの検討によって、morphine 誘発条件付け場所嗜好行動の発現に扁桃体が重要な役割を果たしている脳部位であることを報告している。³⁶⁾ したがって、扁桃体は急性 morphine 依存における禁断誘発の条件付け場所嫌悪性の獲得と場所嫌悪行動発現に重要な脳部位であるものの、その発現機序に関しては異なる神経経路が関与している可能性が推察された。

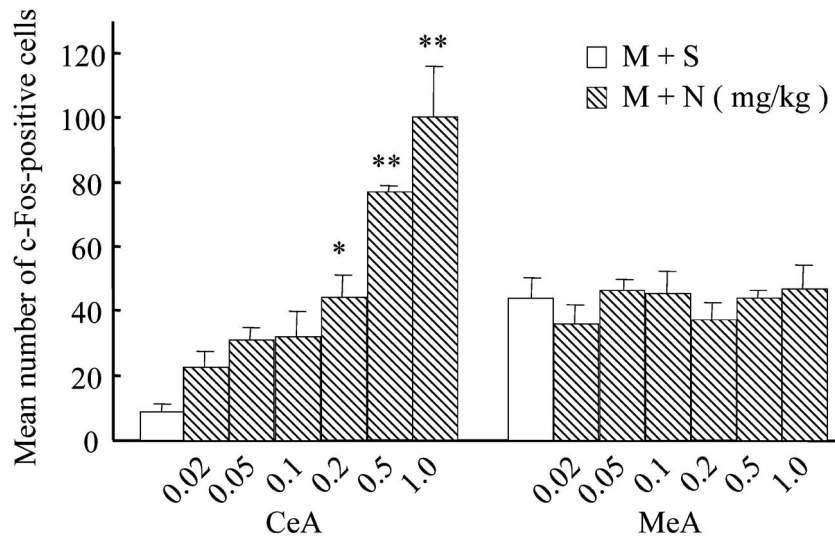


Fig. 3. Expression of c-Fos in the Amygdala following Naloxone-precipitated Withdrawal³²⁾

Data are expressed as the mean number (\pm S.E.) of c-Fos-positive cells. In central amygdaloid nucleus (CeA), but not medial amygdaloid nucleus (MeA), the naloxone-induced modification of c-Fos immunoreactivity following morphine pretreatment exhibited a dose-dependent pattern. S: saline, M: morphine, N: naloxone. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, vs corresponding control group, One-way ANOVA followed by Dunnett's test, $n = 4$.

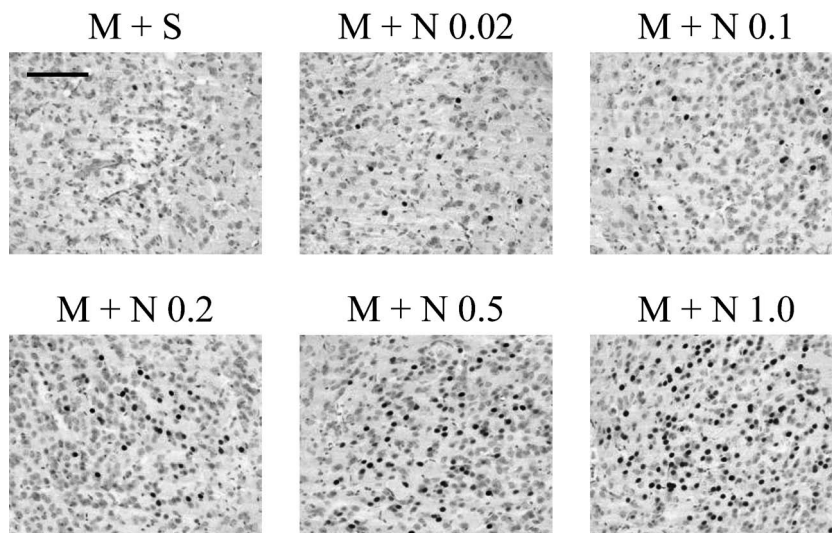


Fig. 4. Representative Photomicrographs Showing Naloxone-induced c-Fos Expression within CeA in Morphine-treated Rats³²⁾

The numbers represent the doses of naloxone (mg/kg). S: saline, M: morphine, N: naloxone. Scale bar = 100 μ m.

4. 条件付け場所嫌悪行動に対する扁桃体中心核内グルタミン酸神経系の影響

依存性及び嗜好性に関する研究において、これまで、依存の神経機構について中枢神経系のドーパミンやノルアドレナリンなどのモノアミン系の神経伝達物質の関与が注目されてきた。また近年、薬物依存研究の進展により、薬物依存の形成にグルタミン酸神経系が重要な役割を果たすことが報告されてきた。³⁷⁾ オピオイド類の禁断症状の発現には、青斑核^{38,39)}及び側坐核⁴⁰⁾における細胞外グルタミン酸遊

離の増加がオピオイド禁断と関連していると言われている。一方、Watanabeらは、morphine禁断症状発現時に扁桃体中心核内において細胞外グルタミン酸濃度が上昇することを報告している。¹⁴⁾ また、morphine依存ラットにグルタミン酸あるいはグルタミン酸受容体作動薬を投与することによって、禁断症状が引き起こされること、^{39,41)} グルタミン酸神経伝達を阻害することによって、身体的禁断症状、⁴²⁻⁴⁸⁾ 精神的禁断症状^{14,43,49)}がともに抑制されることも報告されている。そして、慢性依存状態から

禁断によって誘発される条件付け場所嫌悪行動に、グルタミン酸神経系の関与を示唆する報告^{14,43,49)}がある。しかしその反面、morphineの急性投与における、グルタミン酸神経系の嫌悪効果に果たす役割に関してはいまだ不明な点が多い。

一方、慢性morphine依存ラットにおいて、扁桃体中心核を限局的に損傷させることにより、naloxone誘発morphine禁断場所嫌悪行動が減弱することが報告されている。⁵⁰⁾ また、不快な精神症状を伴ったmorphine禁断症状のメカニズムには、情動反応と深い関連性を持つ扁桃体中心核が中心的な役割を果たし、様々な神経経路が働いていることが明らかにされている。⁵¹⁾ しかしながら、これらの報告は慢性依存ラットを用いて研究されたものであり、急性依存ラットを用いて検討した研究は数少ない。

3章でも紹介したように、われわれは、急性依存モデルラットにおいて扁桃体中心核が急性morphine依存における禁断誘発の条件付け場所嫌悪性の獲得に特異的に重要な役割を果たしている可能性を明らかにしている。³²⁾ そこで、扁桃体中心核内のグルタミン酸受容体(NMDA受容体、AMPA受容体、代謝型グルタミン酸受容体)及びグルタミン酸神経系が、本行動に果たす役割を明確にするため、各種グルタミン酸受容体拮抗薬及びグルタミン酸遊

離阻害薬を扁桃体中心核へ直接微量注入することにより検討した。微量注入は、naloxone皮下投与前に行った。その結果、NMDA受容体拮抗薬MK-801 (Fig. 5)、AMPA受容体拮抗薬GYKI52466 (Fig. 6)、代謝型グルタミン酸受容体拮抗薬MCPG (Fig. 7) 並びにグルタミン酸遊離阻害薬riluzole (Fig. 8) はいずれも、naloxone誘発場所嫌悪性を有意に抑制した。一方で、morphine依存性の研究において、NMDA受容体⁴⁹⁾及び代謝型グルタミン酸受容体⁵²⁾がmorphineの条件付け場所嗜好性の獲得に関与していることが報告されている。また、ドパミンD2/3受容体の刺激による条件付け場所嗜好性の獲得にNMDA受容体及びAMPA受容体に関与しているという報告もある。⁵³⁾ これらの知見から、条件付け場所嗜好性の獲得には様々なグルタミン酸受容体サブタイプが関与していることが考えられる。本実験の結果はこれらの報告と一致するものであり、急性morphine依存モデルラットにおける場所嫌悪性では、NMDA受容体、AMPA受容体及び代謝型グルタミン酸受容体はそれぞれ同様の機序で場所嫌悪性の獲得に関与することで、その結果、場所嫌悪行動を調節している可能性が示唆された。また、本実験の結果は慢性morphine依存における禁断誘発の条件付け場所嫌悪行動に扁桃体中心核内のAMPA/kainate受容体及びNMDA受容体の活

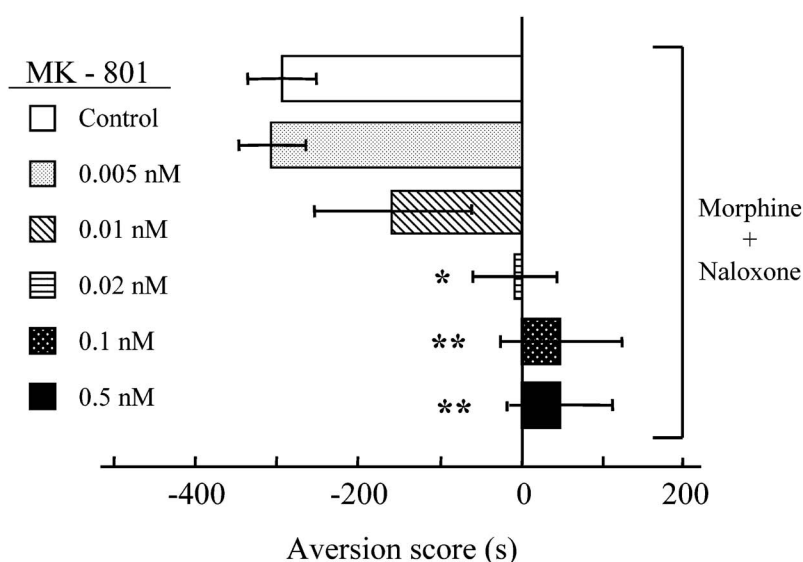


Fig. 5. Effect of NMDA Receptor Antagonist MK-801 into Centromedial Amygdala on Place Aversion Induced by Naloxone in Rats Exposed to a Single Dose of Morphine

Aversion scores are expressed as the mean time (\pm S.E.) in seconds spent in the treatment-paired chamber minus the mean time in seconds spent in the non-treatment-paired chamber during the place preference test. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, vs Control group, One-way ANOVA followed by Dunnett's test, $n = 5$.

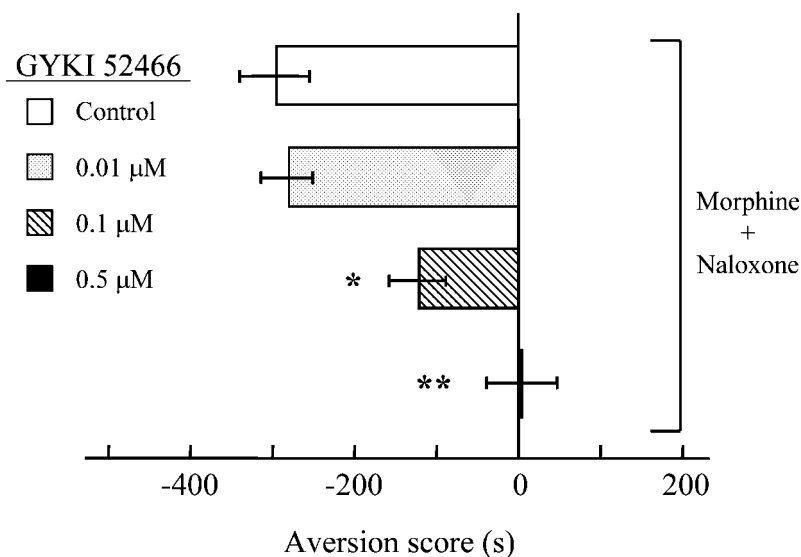


Fig. 6. Effect of AMPA Receptor Antagonist GYKI52466 into Centromedial Amygdala on Place Aversion Induced by Naloxone in Rats Exposed to a Single Dose of Morphine

Aversion scores are expressed as the mean time (\pm S.E.) in seconds spent in the treatment-paired chamber minus the mean time in seconds spent in the non-treatment-paired chamber during the place preference test. * p <0.05, ** p <0.01, vs Control group, One-way ANOVA followed by Dunnet's test, n =5.

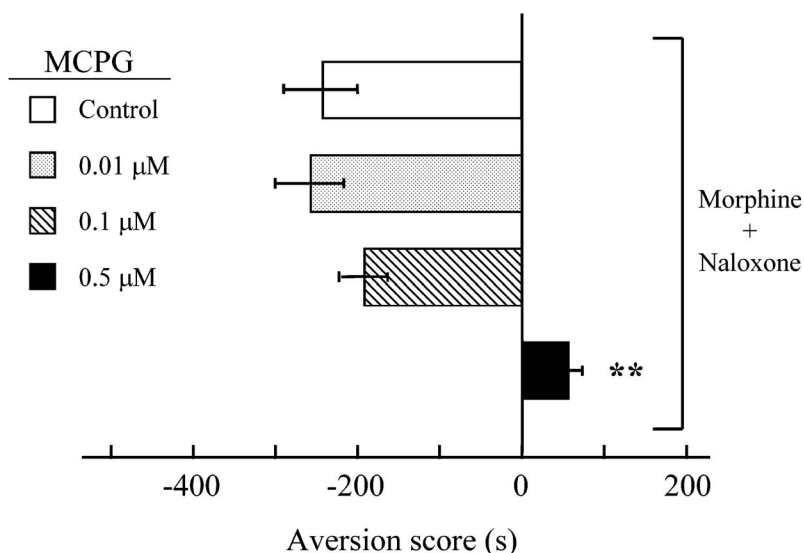


Fig. 7. Effect of Metabotropic Glutamate Receptor Antagonist MCPG into Centromedial Amygdala on Place Aversion Induced by Naloxone in Rats Exposed to a Single Dose of Morphine

Aversion scores are expressed as the mean time (\pm S.E.) in seconds spent in the treatment-paired chamber minus the mean time in seconds spent in the non-treatment-paired chamber during the place preference test. ** p <0.01, vs Control group, One-way ANOVA followed by Dunnet's test, n =5.

性化が重要な役割を果たすという報告¹⁴⁾と一致する。またわれわれは、禁断誘発の条件付け場所嫌悪行動に対してグルタミン酸受容体拮抗薬及びグルタミン酸遊離阻害薬が、末梢投与又は側坐核内微量注入により抑制作用を示すことを報告しており、⁵⁴⁾ 今回の結果を支持する。以上より、慢性依存時と同様に、急性 morphine 依存時における禁断誘発の条件

付け場所嫌悪性には、側坐核内のグルタミン酸受容体及びグルタミン酸神経系と同様に、扁桃体中心核内のグルタミン酸受容体及びグルタミン酸神経系の活性化が関与していることが示唆された。

5. おわりに

本稿では、morphine 急性依存モデルラットを用いることで、morphine 依存形成過程において扁桃

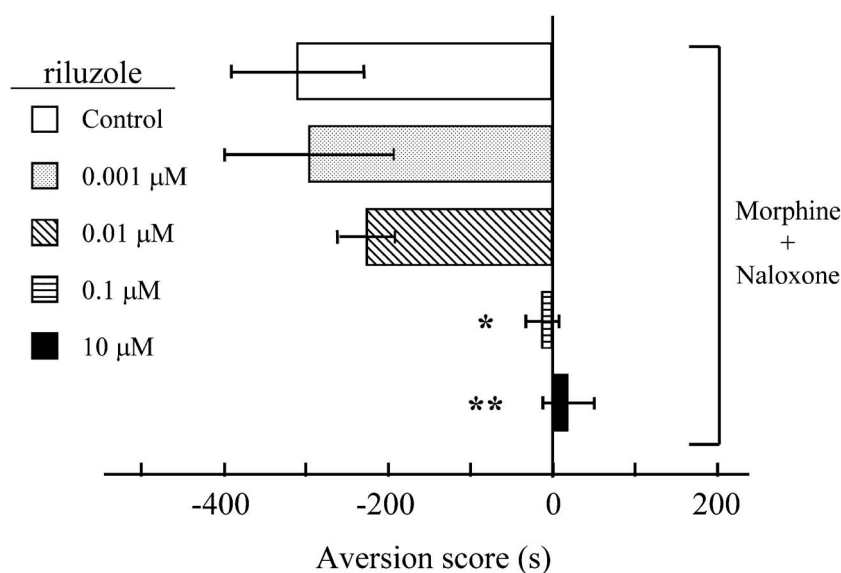


Fig. 8. Effect of Glutamate Release Inhibitor Riluzole into Centromedial Amygdala on Place Aversion Induced by Naloxone in Rats Exposed to a Single Dose of Morphine

Aversion scores are expressed as the mean time (\pm S.E.) in seconds spent in the treatment-paired chamber minus the mean time in seconds spent in the non-treatment-paired chamber during the place preference test. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, vs Control group, One-way ANOVA followed by Dunnett's test, $n = 5$.

体が特異的に重要な役割を果たすこと、扁桃体中心核内グルタミン酸神経系が morphine 依存形成に促進的に働くことを示した。これらの知見は、オピオイドによる禁断症状を軽減し、薬物への渴望を抑える適切な治療方法を見出す一助になるものである。薬物急性依存の脳内メカニズムのさらなる解明のために、本モデルを用いた今後の検討が必要であると考えられる。

REFERENCES

- 1) Bickel W. K., Stitzer M. L., Liebson I. A., Bigelow G. E., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **244**, 126-132 (1988).
- 2) Heishman S. J., Stitzer M. L., Bigelow G. E., Liebson I. A., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **36**, 393-399 (1990).
- 3) June H. L., Stitzer M. L., Cone E., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **57**, 270-280 (1995).
- 4) Easterling K. W., Holtzman S. G., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **281**, 188-199 (1997).
- 5) Parker L. A., Cyr J. A., Santi A. N., Burton P. D., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **72**, 87-92 (2002).
- 6) Martin W. R., Eades C. G., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **146**, 385-394 (1964).
- 7) Ramabadran K., *Life Sci.*, **Suppl 1**, 385-388 (1983).
- 8) Schulteis G., Heyser C. J., Koob G. F., *Psychopharmacology* (Berlin), **129**, 56-65 (1997).
- 9) Gellert V. F., Sparber S. B., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **201**, 44-54 (1977).
- 10) McDonald R. V., Parker L. A., Siegel S., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **58**, 1003-1008 (1997).
- 11) Parker L. A., Joshi A., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **61**, 331-333 (1998).
- 12) Herman B. H., Vocci F., Bridge P., *Neuropsychopharmacology*, **13**, 269-293 (1995).
- 13) Trujillo K. A., Akil H., *Science*, **251**, 85-87 (1991).
- 14) Watanabe T., Nakagawa T., Yamamoto R., Maeda A., Minami M., Satoh M., *Jpn. J. Pharmacol.*, **88**, 399-406 (2002).
- 15) Haertzen C. A., Hooks N. T., *J. Nerv. Ment. Dis.*, **148**, 606-614 (1969).
- 16) Henningfield J. E., Johnson R. E., Jasinski D. R., "Methods of Assessing the Reinforcing Properties of abused Drugs," Chap. 27, ed. by Bozarth M. A., Springer-Verlag, New York, 1987, pp. 573-590.
- 17) Jaffe J.H., "Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics," 8th edition, Chap. 22, eds. by Gilman A. G., Rall T. W., Nies A. S., Taylor P., Pergamon Press,

- New York, 1990, pp. 522–573.
- 18) Higgins G. A., Sellers E. M., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **48**, 1–8 (1994).
 - 19) Schulteis G., Markou A., Gold L. H., Stinus L., Koob G. F., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **271**, 1391–1398 (1994).
 - 20) Azar M. R., Jones B. C., Schulteis G., *Psychopharmacology* (Berlin), **170**, 42–50 (2003).
 - 21) Parker L. A., Rennie M., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **41**, 559–565 (1992).
 - 22) Araki H., Kawakami K., Jin C., Suemaru K., Kitamura Y., Nagata M., Futagami K., Shibata K., Kawasaki H., Gomita Y., *Psychopharmacology* (Berlin), **171**, 398–404 (2004).
 - 23) Alheid G. F., Heimer L., *Neuroscience*, **27**, 1–39 (1988).
 - 24) Alheid G. F., de Olmos J. S., Beltramino C. A., “The Rat Nervous System,” 2nd edition, Chap. 22, ed. by Paxinos G., Academic Press, San Diego, 1995, pp. 495–578.
 - 25) de Olmos J. S., Heimer L., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **877**, 1–32 (1999).
 - 26) Stinus L., Le Moal M., Koob G. F., *Neuroscience*, **37**, 767–773 (1990).
 - 27) Kelsey J. E., Arnold S. R., *Behav. Neurosci.*, **108**, 1119–1127 (1994).
 - 28) Heinrichs S. C., Menzaghi F., Schulteis G., Koob G. F., Stinus L., *Behav. Pharmacol.*, **6**, 74–80 (1995).
 - 29) Delfs J. M., Zhu Y., Druhan J. P., Aston-Jones G., *Nature*, **403**, 430–434 (2000).
 - 30) Gracy K. N., Dankiewicz L. A., Koob G. F., *Neuropsychopharmacology*, **24**, 152–160 (2001).
 - 31) Jin C., Araki H., Nagata M., Suemaru K., Shibata K., Kawasaki H., Hamamura T., Gomita Y., *Psychopharmacology* (Berlin), **175**, 428–435 (2004).
 - 32) Jin C., Araki H., Nagata M., Shimosaka R., Shibata K., Suemaru K., Kawasaki H., Gomita Y., *Behav. Brain Res.*, **161**, 107–112 (2005).
 - 33) Schulteis G., Stinus L., Risbrough V. B., Koob G. F., *Neuropsychopharmacology*, **19**, 406–416 (1998).
 - 34) Beninger R. J., Herz R. S., *Life Sci.*, **38**, 1425–1431 (1986).
 - 35) Horvitz J. C., Ettenberg A., *Behav. Neurosci.*, **105**, 536–541 (1991).
 - 36) Harris G. C., Aston-Jones G., *Neuropsychopharmacology*, **28**, 292–299 (2003).
 - 37) Tzschentke T. M., Schmidt W. J., *Mol. Psychiatry*, **8**, 373–382 (2003).
 - 38) Aghajanian G. K., Kogan J. H., Moghaddam B., *Brain Res.*, **636**, 126–130 (1994).
 - 39) Tokuyama S., Zhu H., Oh S., Ho I. K., Yamamoto T., *Neurochem. Int.*, **39**, 103–109 (2001).
 - 40) Sepulveda M. J., Hernandez L., Rada P., Tucci S., Contreras E., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **60**, 255–262 (1998).
 - 41) Tokuyama S., Wakabayashi H., Ho I. K., *Eur. J. Pharmacol.*, **295**, 123–129 (1996).
 - 42) Rasmussen K., Fuller R. W., Stockton M. E., Perry K. W., Swinford R. M., Ornstein P. L., *Eur. J. Pharmacol.*, **197**, 9–16 (1991).
 - 43) Higgins G. A., Nguyen P., Sellers E. M., *Life Sci.*, **50**, PL167–172 (1992).
 - 44) Cappendijk S. L., de Vries R., Dzoljic M. R., *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **3**, 111–116 (1993).
 - 45) Taylor J. R., Punch L. J., Elsworth J. D., *Psychopharmacology* (Berlin), **138**, 133–142 (1998).
 - 46) Sepulveda J., Astorga J. G., Contreras E., *Eur. J. Pharmacol.*, **379**, 59–62 (1999).
 - 47) Vandergriff J., Rasmussen K., *Neuropharmacology*, **38**, 217–222 (1999).
 - 48) Rasmussen K., Vandergriff J., *Neuropharmacology*, **44**, 88–92 (2003).
 - 49) Popik P., Danysz W., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **280**, 854–865 (1997).
 - 50) Watanabe T., Yamamoto R., Maeda A., Nakagawa T., Minami M., Satoh M., *Brain Res.*, **958**, 423–428 (2002).
 - 51) Nakagawa T., Yamamoto R., Fujio M., Suzuki Y., Minami M., Satoh M., Kaneko S., *Neuroscience*, **134**, 9–19 (2005).
 - 52) Popik P., Wrobel M., *Neuropharmacology*, **43**, 1210–1217 (2002).
 - 53) Biondo A. M., Clements R. L., Hayes D. J., Eshpeter B., Greenshaw A. J., *Psychopharmacology* (Berlin), **179**, 189–197 (2005).
 - 54) Kawasaki Y., Jin C., Suemaru K., Kawasaki H., Shibata K., Choshi T., Hibino S., Gomita Y., Araki H., *Br. J. Pharmacol.*, **145**, 751–757 (2005).