

GIRK チャンネル阻害作用を持つ薬物の新規抗うつ様作用

川浦一晃, 本田宗吉, 副田二三夫, 白崎哲哉, 高濱和夫*

A Novel Antidepressant-like Action of Drugs Possessing GIRK Channel Blocking Action in RatsKazuaki KAWAURA, Sokichi HONDA, Fumio SOEDA,
Tetsuya SHIRASAKI, and Kazuo TAKAHAMA**Department of Environmental and Molecular Health Sciences, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, 5-1 Oe-honmachi, Kumamoto 862-0973, Japan*

(Received November 17, 2009)

We have previously found that antitussive drugs inhibit G protein-coupled inwardly rectifying potassium (GIRK) channel currents in brain neurons. Potassium efflux through GIRK channels causes membrane hyperpolarization, and thus plays an important role in the inhibitory regulation of neuronal excitability. Because GIRK channels are coupled to various G protein-coupled receptors including monoamine receptors, antitussives are possible to affect the levels of various neurotransmitters in the brain. Many currently available antidepressants have been developed based on the monoamine theory for the etiology of depression. We hypothesized that new drugs such as tipepidine may lead to changes in the balance of monoamine levels in the brain resulting in improvement in symptoms of depression. Therefore, we investigated whether or not the drugs have antidepressant activity in the animal models. Male Wistar rats (200–240 g) were used. Tipepidine, cloperastine and caramiphen significantly reduced the immobility in forced swimming test (FST) using normal rats. All drugs had little effect on loco-motor activity. The effects on the forced swimming were inhibited by treatment with AMPT, but not PCPA. Tipepidine also inhibited hyperactivity in olfactory bulbectomized rats. Interestingly, tipepidine also significantly reduced the immobility in FST using ACTH-treated rats which is a model of depression resistant to treatment with antidepressants. Given these results together with cumulated findings, it is suggested that tipepidine may have a novel antidepressant-like action, and that the effect may be caused at least partly through the action on the catecholaminergic system in the brain.

Key words—antitussives; forced swimming test; monoamine; G protein-coupled inwardly rectifying potassium channel; microdialysis method; antidepressant-like action

1. はじめに

近年, うつ病が著しく増加しており, 1998 年以来年間 3 万人を超える自殺者の自殺の原因も大部分はうつ病であると報告されている。また, WHO も 2020 年にはうつ病が健康に障害を与える因子の第 2 位になると予想しており, うつ病はこれからますます問題となる疾患の一つである。現在, うつ病の治療には様々な抗うつ薬が用いられているが, 数種類の抗うつ薬による治療によっても改善しない治療抵抗性のうつ病が 10–30% も存在し,^{1–3)} 新規抗うつ薬

の開発が求められている。

現在臨床で使用されている抗うつ薬は, うつ病の「モノアミン仮説」に基づいて開発されたもので, モノアミントランスポーターやモノアミン酸化酵素 (MAO) を阻害し, 脳内モノアミンレベルを上昇させることにより, 抗うつ作用を発現すると考えられている。これまで第 1 世代の三環系抗うつ薬 (TCA) から始まり第 4 世代のセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI), さらに最近では, ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬 (NaSSA) まで開発されてきた。ここで注目すべきことは, これらはすべて脳内モノアミン系に影響を与える薬物であるにもかかわらず, 臨床上の効果や副作用の発現において違いがみられるということである。例えば, 1) 脳内セロト

熊本大学大学院生命科学研究部環境分子保健学分野 (〒862-0973 熊本市大江本町 5-1)

*e-mail: takahama@gpo.kumamoto-u.ac.jp

本総説は, 日本薬学会第 129 年会シンポジウム GS5 で発表したものを中心に記述したものである。

ニンレベルを選択的に増加させる，セロトニン選択的再取り込み阻害薬（SSRI）は，ノルアドレナリン再取り込み阻害薬デシプラミン（TCA）処置に抵抗性を示す患者に有効で，⁴⁾ 広範囲の抗不安作用も有する．2) セロトニン・ノルアドレナリンともに増加させる SNRI は，SSRI よりうつ病患者への有効率が高い．^{5,6)} 最近では，3) 治療抵抗性うつ病患者にドパミン系賦活薬の有効性が期待されている．⁷⁻⁹⁾ 各世代の抗うつ薬の詳細な作用メカニズムは明らかでないが，うつ病の症状に関与するモノアミン系の役割が，それぞれ違うことにその鍵があると考えられる．すなわち，セロトニンは一般的に，不安・イライラ，ノルアドレナリンは意欲低下，そしてドパミンは喜び・生きがいの低下などに関与すると言われている．¹⁰⁻¹²⁾ この文脈から考えると，一口に脳内モノアミンレベルを上昇させると言っても，その患者の持つ症状と合致したモノアミンを作動させる抗うつ薬でなければ奏功しないと考えられる．しかし，数種類の抗うつ薬を投与しても奏功しない患者がまだ，存在するということから，従来の抗うつ薬と違ったモノアミンの動かし方をする薬物を開発しなければならない．さらにうつ病患者が発現する症状は複数にも及ぶため，モノアミンを上昇させる部位，レベル及び時間などの相互のバランスを考慮することが，抗うつ薬の開発には重要であることが分かる．

ところでわれわれは，中枢性鎮咳薬の研究の過程で，調べたすべての鎮咳薬が共通して脳ニューロンにおける G タンパク質共役型内向き整流性 K⁺ (GIRK) チャネル活性化電流を抑制するという興味深い知見を見出した．^{13,14)} GIRK チャネルは，神経興奮の制御に重要で，中枢神経系に広く分布している．また，本チャネルは 5-HT_{1A}，アドレナリン α_2 及びドパミン D₂ 受容体を始めとする様々な G タンパク質共役型受容体 (GPCR) と共役している．¹⁵⁻¹⁸⁾ したがって，中枢性鎮咳薬のような GIRK チャネルを抑制する薬物は，モノアミン神経を興奮させることにより脳内モノアミンレベルに影響を与えることが十分考えられる (Fig. 1)．これとは別に，われわれは，中枢性鎮咳薬が 1) 脳梗塞モデル動物の排尿障害，2) ドパミン系薬物誘発性多動モデル動物の多動，3) 胎仔期後期 DES 曝露動物における学習障害などの様々な難治性病態モデルにお

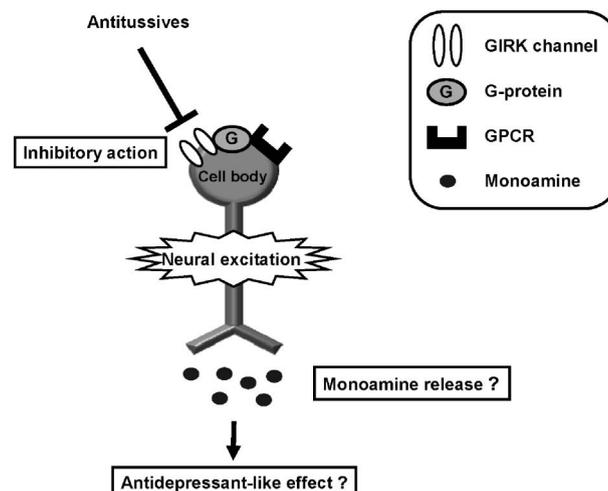


Fig. 1. Hypothesis on the Mechanism of Antidepressant-like Effect of Antitussives Possessing Inhibitory Action of GIRK Channels in the Brain

Antitussives possessing inhibitory action of GIRK channels may have an antidepressant-like effect leading to increase monoamine release via the inhibition of GIRK channels in the monoamine neuron.

いて，鎮咳有効量の用量域でこれらの症状を改善することを明らかにしている．¹⁹⁻²¹⁾ また，これらの改善作用は少なくとも一部 GIRK チャネルの抑制とそれを介したモノアミン系の働きによることを示唆する予備知見も得ている．これらの背景を踏まえて，われわれはモノアミン系の異常に係わる中枢疾患の一つであるうつ病に着目し，GIRK チャネル活性化電流抑制作用を有する中枢性鎮咳薬が，抗うつ様作用を示すか否か，さらに治療抵抗性うつ病モデル動物に対しても作用を示すか否かについて，行動薬理学的手法及びマイクロダイアリシス法を用いて検討した．最後に，その作用の薬理学的プロフィールを，既存の抗うつ薬のそれと文献的に比較検討した．

2. 強制水泳法における中枢性鎮咳薬の作用の検討

Porsolt らは，抗うつ薬スクリーニング系として強制水泳法を報告し，現在も有用な方法として広く認められている．²²⁾ これはラット及びマウスをある



川浦一晃

2007年熊本大学薬学部卒業，2009年熊本大学大学院薬学教育部博士前期課程修了，現在，熊本大学大学院薬学教育部博士後期課程在学中，研究テーマ：画期的向精神薬の開発に関する研究．

限られたスペースで泳がせると“無動状態 (immobility)”が出現することを利用した評価法である。この無動状態は、動物が水からの逃避を放棄した一種の“絶望状態 (behavioral despair)”と考えられ、ヒトのうつ状態を反映すると考えられている。事実、既存の抗うつ薬は、ごく一部の例外を除いて、無動時間を短縮させ、一方、抗不安薬や抗精神薬などは本行動に影響を与えないことが分かっている。²²⁾ 強制水泳試験中にはほかに“壁よじ登り行動 (climbing behavior)”や“水平遊泳行動 (swimming behavior)”が現れるが、前者はカテコールアミン系の、後者はセロトニン系の活性化によりそれぞれ出現することから、抗うつ活性を持つ薬物の薬理的プロファイルを調べる際に測定される。^{23,24)}

実験は既報に従い、雄性 Wistar 系ラット (200–240 g) を、底から 20 cm の水 (25±1 °C) を張った円筒形シリンダー (高さ: 40 cm, 直径: 20 cm) に入れ、20 分間のプレテスト及び乾燥を行った。そしてその 24 時間後に 5 分間のテストを行った。薬物は、既報に従い、テストの 23, 5 及び 0.5 時間前の計 3 回投与した。われわれは、テストの間に上述した 3 つのパラメーター、すなわち無動時間、壁よじ登り時間及び水平遊泳時間に対して影響を及ぼすか否かを検討した。測定は、実験実行者の主観的要素を排除するために、ブラインド化した共同実験者によって行われた。その結果、GIRK チャンネル阻害作用を有する鎮咳薬チペピジンは、20 及び 40 mg/kg, i.p. で有意に無動時間を短縮させ [Fig. 2 (A)], 壁よじ登り時間については 40 mg/kg において増加させた [Fig. 2 (B)]. 一方、水平遊泳時間には影響を与えなかった [Fig. 2 (C)].²⁵⁾ また、成績は示さなかったが、GIRK チャンネルを抑制する他の鎮咳薬の、クロベラスチン (40 mg/kg, i.p.) 及びカラミフェン (20 及び 40 mg/kg, i.p.) も無動時間を短縮させるという予備知見を得ている。

3. オープンフィールド法における自発運動量に対する中枢性鎮咳薬の作用の検討

抗うつ活性を持たない薬物の中に無動時間を短縮させる薬物がある。それは覚醒剤などの中枢興奮薬である。しかし、抗うつ薬と中枢興奮薬は運動機能に対する作用において作用態度が異なる。すなわち、抗うつ薬は自発運動量に対して減少させるか変化を示さないが、²⁶⁾ 中枢興奮薬は運動量を増加させ

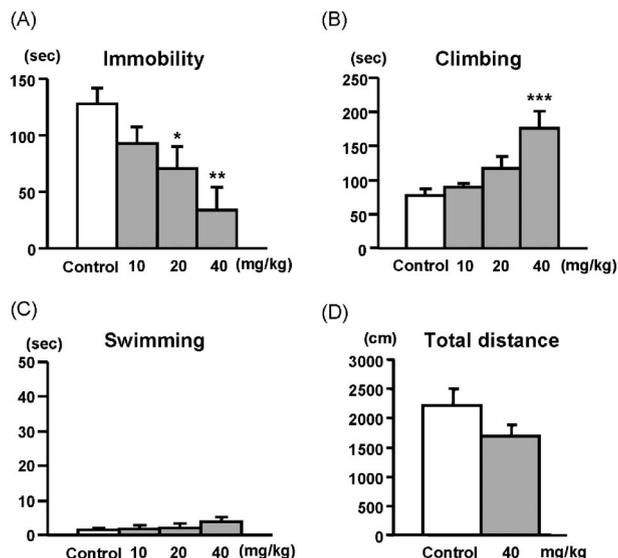


Fig. 2. Effect of Tipepidine in the Forced Swimming Test and Open-field Test

Rats ($n=6-12$) were received a 20 min swimming pretest, and were retested 24 h later. Immobility (A), climbing (B), and swimming (C) in seconds were measured during the second 5 min swimming test. (D) Effect of tipepidine on the loco-motor activity. * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$ as compared with saline control.²⁵⁾

る。このため、中枢興奮薬による無動時間の短縮は運動量が増加したことによるものと考えられている。²⁷⁾ そこで、チペピジンの自発運動量に対する作用をオープンフィールド法で調べた。その結果、本薬物は自発運動量を増加させなかった [Fig. 2 (D)].²⁵⁾ このことから、強制水泳でみられたチペピジンによる無動時間の短縮は、運動機能が増加したことによる二次的な効果ではなく、抗うつ様作用であることが示唆される。また、クロベラスチン (40 mg/kg, i.p.) 及びカラミフェン (40 mg/kg, i.p.) も自発運動量を増加させないという予備知見を得ている。

4. 嗅球摘出モデルの自発運動量に対する中枢性鎮咳薬チペピジンの作用の検討

嗅球摘出モデルは、嗅球摘出後に示すげっ歯類の様々な症状がうつ病の臨床症状と類似しているため、古くから非臨床評価法として用いられ今なお優れた抗うつ薬評価法として用いられている。²⁸⁾ われわれは、本モデルの特徴の一つである、運動量の亢進に対するチペピジンの作用を調べた。

本行動は、抗うつ薬によって抑制されることが分かっている。²⁹⁾ 方法は、嗅球摘出手術後、最低 14 日間、暗室で単独隔離飼育を行い、運動量が増加し

た嗅球摘出ラットを用いて、5分間の運動量をオープンフィールド法で調べた。薬物は強制水泳法と同様、テストの23、5及び0.5時間前の計3回の亜急性投与を行った。その結果、本モデルでは偽手術群に比べ、著明な運動量亢進が認められた。しかし、本モデルに対しチペピジン40 mg/kgを投与した群においては、その亢進が認められなかった。このことより、チペピジンが抗うつ様作用を持つことがさらに支持された。さらに本モデルの特徴は、抗うつ薬の慢性投与にのみ反応し、急性では反応しないとされている。²⁸⁾このため、本モデルは抗うつ作用発現開始時間の評価法としても利用されている。よって、チペピジンの抗うつ様作用発現時間は、既存の抗うつ薬と比べて早い可能性が考えられる。従来の抗うつ薬が薬効発現まで時間差がある理由として、初期投与時でみられる自己受容体の負のフィードバックが原因であり、自己受容体の脱感作が起こるまでに、数週間かかると考えられている。しかし、これは推測の域だが、GIRKチャンネルは自己受容体の下流に存在する可能性があると考えられており、直接神経を興奮させることができるため、脱感作という過程を経ることなく、早い作用の発現がみられたと考えられる。現在、既存の抗うつ薬との発現開始時間の比較及び他の鎮咳薬での評価も検討中である。

5. 中枢性鎮咳薬チペピジンの抗うつ様作用メカニズムに関する薬理的検討

もし、チペピジンの抗うつ様作用が、一部モノアミン仮説に従うとするならば、チペピジンが脳内モノアミンレベルを、変化させるかどうかは大変興味深い。そこでわれわれはマイクロダイアリス法を用いて、脳内モノアミンレベルに影響を与えるか否かについて調べた。測定部位としては、情動と深く関与している、内側前頭前皮質で行うことにした。方法は、Paxinos and Watson (2004)の脳図譜に従ってガイドカニューレの埋め込みを行い、5日後に膜長3 mmのプロープを用いてラットの脳内モノアミンレベルの測定を行った。その結果、チペピジン(10 mg/kg, i.v.)は、脳内ドパミン及びセロトニンレベルを上昇させた。予備知見ではあるが、本薬物はノルアドレナリンレベルも上昇させることも明らかしている。ここで、チペピジンの抗うつ様作用は少なくとも一部、モノアミンレベルの上昇を介していることが示唆された。しかし、モノアミンの中で

も、どのモノアミンが関与しているかは明らかではない。それを調べるために、われわれは、強制水泳法を用いて薬理的枯渇実験を行った。その結果、セロトニン合成阻害剤のPCPA (350 mg/kg, i.p.)前処置では、チペピジンの無動時間短縮作用に影響はみられなかったが、カテコールアミン(ノルアドレナリン・ドパミン)合成阻害剤であるAMPT (300 mg/kg, s.c.)前処置により、その短縮作用は消失した。したがって、チペピジンの抗うつ様作用には、カテコールアミンが一部関与していることが示唆され、臨床的に、うつ病患者の持つカテコールアミン系症状、すなわち、意欲低下及び喜びの低下などを改善できる可能性が考えられる。

6. 治療抵抗性うつ病モデル動物に対する中枢性鎮咳薬チペピジンの作用及びその作用メカニズムの検討

北村らは、副腎皮質刺激ホルモンACTH (100 µg/day)を7ないし14日間投与されたラットが、強制水泳においてイミプラミンに抵抗性を示すことを報告している。³⁰⁾また本モデルは、治療抵抗性うつ病患者に類似する点が多いことも報告されている。³¹⁾われわれは、ACTH (100 µg/day, s.c.)をラットに7日間投与し強制水泳を行う方法を採用した。その結果、正常ラットで効果を示すイミプラミン(10 mg/kg, i.p.)では、これまでの報告にあるように、無動時間は短縮されなかった。しかし、興味深いことに、チペピジン(40 mg/kg, i.p.)は有意に無動時間を短縮させた。次にわれわれは、その作用メカニズムについて若干の検討を行った。最近、治療抵抗性うつ病の改善には側坐核ドパミン系の刺激が重要とされている。なぜなら、第1世代の抗うつ薬であるイミプラミン(三環系)及びデシプラミン(三環系)を始め、セルトラリン(SSRI)、ミルナシプラン(SNRI)及びレボキセチン(ノルアドレナリン取り込み阻害薬:NRI)など従来のほとんどの抗うつ薬は、側坐核ドパミンレベルを上昇させないが、³²⁻³⁵⁾一部の治療抵抗性うつ病に有効とされている電気刺激療法や、ブプロピオン及びMAO阻害薬では、この部位でのドパミンレベルを上昇させるからである。³⁶⁻⁴²⁾そこで、われわれは、チペピジンが側坐核ドパミンレベルを上昇させるか否かを、マイクロダイアリス法を用いて調べた。その結果、興味深いことに、チペピジン(10 mg/

kg, i.v.) は側坐核ドパミンレベルを有意に上昇させた。このことから、チペピジンの抗うつ様作用には、側坐核ドパミンレベルの上昇が一部関与していることが示唆される。側坐核は 1) 認知・動機付け (報酬系) などに関与し、2) 情動行動の誘発を促進する神経回路であるため、側坐核ドパミンレベルの上昇により快感・陶酔感が得られると言われている。よって、本薬物が薬物抵抗性うつ病で問題となっている“億劫感や生きがいの喪失”などが残遺する、不完全寛解のうつ病者に対して効果を発揮する可能性が考えられる。

7. まとめ —既存の抗うつ薬との比較—

本研究で得られたチペピジンの抗うつ様作用及び関連の薬理作用を既存の抗うつ薬のそれと照らし合わせるとチペピジンの特徴が明らかになる。つまり、Table 1 に示すように、イミプラミン (三環系) では壁よじ登り及び水平遊泳時間に変化はなく、フルボキサミン (SSRI) は水平遊泳時間のみ上昇、そしてデシプラミン (三環系) 及びミルナシプラン (SNRI) は壁よじ登り時間が上昇する。^{26,43-45)} 強制水泳の結果のみに着目すると、チペピジンはデシプラミン及びミルナシプランに近いと考えられる。しかし、デシプラミン及びミルナシプランは自発運動量を下げると報告されている。^{26,45)} この点においてチペピジンはこれら 2 つに対しても異なると考えられる。特に注目すべき点は、これら 4 つの抗うつ薬はすべて ACTH 反復投与モデルを用いた強制水泳法で無動時間を短縮させないが、^{30,31)} チペピジンは

短縮させることである。このようにチペピジンはこれまでのいずれの抗うつ薬ともそのプロフィールは一致しない。これは冒頭でも述べたように、モノアミン系に対する影響の仕方、すなわちモノアミン上昇の程度、どのモノアミンに対する作用が強いのか、さらにそれはどの部位における上昇かなどの違いが関与していることがまず考えられる。さらに、GIRK チャネルはモノアミン受容体以外の、例えば GABA_B 受容体を始めとする様々な GPCR とも共役しているために、モノアミン系以外の神経伝達物質がなんらかの形で関与している可能性も考えられる。詳細についてはさらに検討が必要である。

チペピジンの抗うつ様作用発現のための一次の作用部位については、現時点では結論を述べることは難しい。しかし、上述してきたように、われわれは恐らく GIRK チャネルがその部位であろうと推定している。その理由は、1) 既存の抗うつ薬の作用標的であるモノアミントランスポーターや各種受容体への親和性が、チペピジンでは低いこと、2) GIRK チャネルを発現している単一縫線核ニューロンにおいてセロトニンによる抑制作用を興奮に転じること、¹⁴⁾ 3) セロトニンを始めモノアミンレベルを上昇させること、4) チペピジンとは構造が異なるが同じく鎮咳作用を持ち GIRK チャネル阻害活性を持つ薬物でも同様な抗うつ様作用が認められること、などである。チペピジン (商品名「アスベリン®」) は発売から約半世紀たった今でも、特に小児領域において鎮咳薬として使用されている安全性の

Table 1. Comparison of Pharmacological Profiles of Tipepidine and Conventional Antidepressants

	FST (Normal)			OFT	OBX	FST (ACTH)	MDM (NAc)
	Immobility	Climbing	Swimming	Activity	Activity	Immobility	DA Level
Imipramine (TCA)	↓	→	→	↓	↓	→	→
Desipramine (TCA)	↓	↑	→	↓	↓	→	→
Fluvoxamine (SSRI)	↓	→	↑	?	↓	→	?
Milnacipran (SNRI)	↓	↑	→	↓	↓	→	→
Tipepidine (Antitussive)	↓	↑	→	→	↓	↓	↑

FST: forced swimming test, OFT: open-field test, OBX: olfactory bulbectomy, MDM: microdialysis method, NAc: nucleus accumbens, TCA: tricyclic antidepressant, SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor, SNRI: serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor, DA: dopamine.^{26,29-31,33-35,43-46)}

高い薬である。本研究で得られた、チペピジンの抗うつ様作用及び脳内モノアミンレベル上昇作用は、ともに鎮咳有効量で発現した。このことは、チペピジンが臨床的にも抗うつ様作用を発現できる可能性を示している。最近、新規医薬品の開発領域において、既存の医薬品の中に新たな薬効を見い出す、リプロファイリングやリポジショニング、さらにはエコファーマなどと呼ばれる、開発における省資源や開発期間の短縮を意識した開発が行われている。本研究はその観点からも重要で興味深い研究と考えられる。

本研究は、熊本大学実験動物委員会の承認を受け、「動物実験に関する日本薬理学会指針」を遵守し、行われた。

REFERENCES

- Inoue T., Koyama T., *Seishin Igaku*, **39**, 6–14 (1997).
- Inoue T., Koyama T., *Rinshou Seishin Igaku*, **26**, 1603–1607 (1997).
- Thase M. E., Rush A. J., “Treatment-Resistant Depression, Psychopharmacology: The Fourth Generation of progress,” eds. by Bloom F. E., Kupfer D. J., Raven Press, New York, 1995, pp. 1081–1097.
- White K., Wykoff W., Tynes L. L., Schneider L., Zemansky M., *Psychiatr. J. Univ. Ottawa*, **15**, 156–158 (1990).
- Lopez-Ibor J., Guelfi J. D., Pletan Y., Torroux A., Prost J. F., *Int. Clin. Psychopharmacol.*, **11**(Suppl. 4), 41–46 (1996).
- Nemoff C. B., Entsuah R., Willard L. B., Demitrack M. A., Thase M. E., *Biol. Psychiatry*, **63**, 424–434 (2003).
- Sitland-Marken P. A., Wells B. G., Froemming J. H., Chu C. C., Brown C. S., *J. Clin. Psychiatry*, **51**, 68–82 (1990).
- Cassano P., Lattanzi L., Soldani F., Navari S., Battistini G., Gemignani A., Battista G., *Depress Anxiety*, **20**, 131–138 (2004).
- Higuchi H., Kamata M., Sugawara Y., Yoshida K., *Clin. Neuropharmacol.*, **28**, 191–192 (2005).
- Kasahara Y., *Seishinka Chiryogaku*, **17**, 79–84 (2002).
- Cho Y., *Prog. Med.*, **25**, 759–765 (2005).
- Nemoff C. B., Kamijima K., Inoue T., Hamamura T., Watanabe K., *Rinshou Seishin Yakuri*, **8**, 2119–2139 (2005).
- Kuwano K., Ishibashi H., Takahama K., *Jpn. J. Pharmacol.*, **82**(Suppl. 1), P-112 (2000).
- Takahama K., Shirasaki T., Soeda F., “Central Mechanisms III: Neuronal Mechanisms of Action of Centrally Acting Antitussives Using Electrophysiological and Neurochemical Study Approaches, Pharmacology and Therapeutics of Cough, Handbook of Experimental Pharmacology Vol. 187,” eds. by Chung K. F., Widdicombe J., Springer-Verlag, Berlin, 2009, pp. 219–240.
- North R. A., *Br. J. Pharmacol.*, **98**, 13–28 (1989).
- Ikeda K., Kobayashi T., Ichikawa T., Usui H., Kumanishi T., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **208**, 302–308 (1995).
- Ikeda K., Kobayashi T., Ichikawa T., Usui H., Abe S., Kumanishi T., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **801**, 95–109 (1996).
- Ikeda K., Kobayashi K., Kobayashi T., Ichikawa T., Kumanishi T., Kishida H., Yano R., Manabe T., *Mol. Brain Res.*, **45**, 117–126 (1997).
- Yamamoto G., Soeda F., Shirasaki T., Takahama K., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **87**, 893–899 (2009).
- Fujieda Y., Soeda F., Shirasaki T., Takahama K., *J. Pharmacol. Sci.*, **100**(Suppl. 1), 238P (2006).
- Hirakawa E., Soeda F., Shirasaki T., Takahama K., *Acta Pharmacol. Sin.*, **27**(Suppl. 1), 103–104 (2006).
- Porsolt R. D., Pichon M. L., Jalfre M., *Nature*, **266**, 730–732 (1977).
- Detke M. J., Rickels M., Lucki I., *Psychopharmacology*, **121**, 66–72 (1995).
- Hemby S. E., Lucki I., Gatto G., Singh A., Thonley C., Matasi J., Kong N., Simith J. E., Davies H. M. L., Dworkin S. I., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **282**, 727–733 (1997).
- Kawaura K., Ogata Y., Inoue M., Honda S., Soeda F., Shirasaki T., Takahama K., *Behav. Brain Res.*, **205**, 315–318 (2009).
- Rénéric J. P., Lucki I., *Psychopharmacology*, **136**, 190–197 (1998).
- Kitada Y., Miyauchi T., Satoh A., Satoh S.,

- Eur. J. Pharmacol.*, **72**, 145–152 (1981).
- 28) Kelly J. P., Wrynn A. S., Leonard B. E., *Pharmacol. Ther.*, **74**, 299–316 (1997).
- 29) Song C., Leonard B. E., *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **29**, 627–647 (2005).
- 30) Kitamura Y., Araki H., Gomita Y., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **71**, 63–69 (2002).
- 31) Kitamura Y., Gomita Y., *Jpn. J. Neuropsychopharmacol.*, **28**, 93–100 (2008).
- 32) Linnér L., Endersz H., Ohman D., Bengtsson F., Schalling M., Svensson T. H., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **297**, 540–546 (2001).
- 33) Ichikawa J., Meltzer H. Y., *Eur. J. Pharmacol.*, **281**, 255–261 (1995).
- 34) Muneoka K., Shirayama Y., Takigawa M., Shioda S., *Neurochem. Res.*, **34**, 542–555 (2009).
- 35) Tanda G., Carboni E., Frau R., Di Chihara G., *Psychopharmacology*, **115**, 285–288 (1994).
- 36) Li S. X., Perry K. W., Wong D. T., *Neuropharmacology*, **42**, 181–190 (2002).
- 37) Nomikos G. C., Zis A. P., Damsma G., Fibiger H. C., *Neuropsychopharmacology*, **4**, 65–69 (1991).
- 38) Nomikos G. C., Zis A. P., Damsma G., Fibiger H. C., *Psychopharmacology*, **105**, 230–238 (1991).
- 39) Yoshida K., Higuchi H., Kamata M., Yoshimoto M., Shimizu T., Hishikawa Y., *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **21**, 707–715 (1997).
- 40) Yoshida K., Higuchi H., Kamata M., Yoshimoto M., Shimizu T., Hishikawa Y., *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **22**, 435–444 (1998).
- 41) Nomikos G. C., Damsma G., Wenkstern D., Fibiger H. C., *Neuropsychopharmacology*, **2**, 273–279 (1989).
- 42) Segal D. S., Kuczenski R., Okuda C., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **42**, 421–429 (1992).
- 43) Ferigolo M., Barros H. M. T., Marquardt A. R., Tannhauser M., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **60**, 431–437 (1998).
- 44) Chaki S., Yoshikawa R., Hirota S., Shimazaki T., Maeda M., Kawashima N., Yoshimizu T., Yasuhara A., Sakagami K., Okuyama S., Nakanishi S., Nakazato A., *Neuropharmacology*, **46**, 457–467 (2004).
- 45) Porsolt R. D., Anton G., Blavet N., Jalfre M., *Eur. J. Pharmacol.*, **47**, 379–391 (1978).
- 46) Egawa T., Ichimaru Y., Imanishi T., Sawa A., *Jpn. J. Pharmacol.*, **68**, 71–75 (1995).