

新規アルツハイマー治療薬の認知機能とうつ様症状の改善作用の神経機序

塩田倫史, 山本由似, 韓 峰, 森口茂樹, 福永浩司*

Neurochemical Mechanisms of a Novel Alzheimer's Disease Therapeutics
on Improvement of Cognition and Depressive BehaviorNorifumi SHIODA, Yui YAMAMOTO, Feng HAN,
Shigeki MORIGUCHI, and Kohji FUKUNAGA*Department of Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
Tohoku University, 6-3 Aramaki-Aoba, Aoba-ku, Sendai 980-8578, Japan

(Received October 13, 2010)

Loss of cholinergic neurons and/or dysfunction of the glutamatergic system in the central nervous system cause learning impairment in experimental Alzheimer's (Alz) disease animals and Alz patients. Furthermore, the impaired cholinergic system is likely implicated in depressive behaviors in Alz patients. Neurogenesis persistently occurs in the forebrain subventricular zone (SVZ) and hippocampal subgranular zone (SGZ) in rodent and human brains. Notably, impaired neurogenesis in those regions is implicated not only in memory deficits but also in depressive behaviors. We have recently found that olfactory bulbectomized (OBX) mice reveal memory impairment and depressive behaviors. Using this attractive OBX mice model, we discovered a novel cognitive enhancer, spiro [imidazo [1,2-*a*] pyridine-3,2-indan]-2(3*H*)-one (ZSET1446/ST101), that is a new azaindolizone derivative without inhibitory action on acetylcholine esterase (AChE). Interestingly, ZSET1446 improved learning and memory by potentiating nicotine-induced ACh release in the hippocampus of amyloid-beta infused rats. In addition, ZSET1446 restored OBX-induced cognitive deficits in mice. Furthermore, chronic ZSET1446 administration significantly rescues decreased neuronal precursor cell proliferation seen in the dentate gyrus of OBX mice. Consistent with enhanced neurogenesis, chronic ZSET1446 administration improved depressive behavior assessed using the tail suspension test in OBX mice. Protein kinase B (Akt) and extracellular signal-regulated kinase pathways likely mediate ZSET1446-induced neurogenesis. These results suggest that ZSET1446 action via stimulation of the cholinergic system elicits improvement of the depression and cognitive impairment observed in Alz disease patients.

Key words—Alzheimer's disease; acetylcholine; neurogenesis; spiro [imidazo [1,2-*a*] pyridine-3,2-indan]-2(3*H*)-one; cognitive function; depression

1. はじめに

高齢化社会を迎えるわが国では脳血管障害、なかでもアルツハイマー病の克服が早急に解決すべき課題である。アルツハイマー病の原因療法ではアミロイドベータタンパク質 (amyloid-beta; A β) の産生・蓄積を抑制する γ セクレターゼ阻害療法、ワクチン療法の開発研究が主流であるが、臨床試験の段階で苦慮しているのが現状である。万能細胞研究の進歩に伴い脳神経細胞再生も治療選択肢の1つに挙げら

れているが、そのヒト臨床応用には時間を要する。したがって、現在苦しんでいるアルツハイマー病患者には、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤とは異なる新しい作用機序を有するアルツハイマー病治療薬の開発が急務である。私達はこれまでに、*N*-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体を活性化するネフィラセタムのアルツハイマー病治療薬としての可能性を提唱してきた。¹⁻³⁾ ネフィラセタムは 10 nM という低濃度で NMDA 受容体のグリシン結合部位に作用して NMDA 受容体を直接活性化する。しかし、用量を高めても NMDA 受容体を過剰に活性化することはなく、極めて安全な薬剤である。わが国で開発されたネフィラセタムであるが、現在は、外国で小規模な臨床試験が行われている。一方、現

東北大学大学院薬学研究科薬理学分野 (〒980-8578 仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3)

*e-mail: fukunaga@mail.pharm.tohoku.ac.jp

本総説は、日本薬学会第130年会シンポジウム S47 で発表したものを中心に記述したものである。

在, 使用されているアルツハイマー病治療薬が海馬の神経新生を促進すること, ^{4,5)} 抗うつ薬の作用機序の1つに海馬での神経新生促進作用が関与することから, 神経新生が新規アルツハイマー病治療薬の標的として浮かび上がってきた。

脳を構成する細胞, すなわちニューロンやグリアは, もともと神経管の内側の脳室下帯に存在する未分化な神経幹細胞が増殖・分化することにより作られる。これまでヒトやげっ歯類の成体脳では神経細胞は増えることはないと考えられていたが, 海馬歯状回顆粒細胞下層 subgranular zone (SGZ) と脳室下帯 subventricular zone (SVZ) に神経幹細胞が存在しており, 絶えず新しいニューロンが生まれている。^{6,7)} SVZ で産生された新生ニューロンは分裂しながら, rostral migratory stream (RMS) と呼ばれる経路に沿って前方の嗅球へと移動し, 最終的に嗅脳の顆粒細胞及び傍系球体細胞に分化し, 嗅脳細胞のリサイクリングに関与している。一方, SGZ で産生された新生ニューロンの一部は, 海馬歯状回顆粒細胞層へ移動する。新たに産み出されたニューロンは, 実際に神経ネットワークに組み込まれて機能する可能性が高い。海馬の神経幹細胞は, 学習や豊かな環境下でその増殖頻度が上昇し, 逆にストレス負荷,⁸⁾ 加齢⁹⁾ によって低下する。また, 海馬歯状回における神経前駆細胞は痙攣発作^{10,11)} や外傷性脳損傷¹²⁾ また, 脳虚血¹³⁻¹⁶⁾ によって一過性に増加する。

アルツハイマー病モデルマウスでは A β は SVZ での神経新生を傷害することが示された。¹⁷⁾ Jin らはアルツハイマー病の患者脳で海馬での神経新生細胞について検討した。¹⁸⁾ 神経前駆細胞のマーカーである doublecortin と TUC-1 (turned on after division/Ulip-1/CRMP-4) で染色される神経前駆細胞数は SGZ と CA1 領域のアンモン角で上昇した。さらに, Jin らは PDGF プロモーターを用いて Swedish 型と Indiana 型変異を導入したヒト amyloid precursor protein (APP) 変異体 (APPSw/Ind) を発現する遺伝子改変マウスを解析し, 生後1年目において SGZ と SVZ で未成熟な神経前駆細胞が増加することを確認した。¹⁹⁾ APPSw/Ind 変異マウスは 6-9 月齢で A β の産生が上昇することから, よりアルツハイマー病モデルに近いとされる。これらの知見は, もし未成熟な神経前駆細胞を機能的な神経細胞への分化を促進する薬剤が開発され

ばアルツハイマー病の新たな治療法となることを示している。

本論文ではアセチルコリン神経の神経新生における役割とアセチルコリン遊離促進薬である spiro [imidazo [1,2-*a*] pyridine-3,2-indan] -2 (3*H*) -one (ZSET1446/ST101) の神経新生促進効果について, 嗅球摘出 (OBX) マウスを用いてそのメカニズムを解説する。アルツハイマー病における認知機能障害とうつ様症状に対する新薬としての ZSET1446 の有用性について報告する。

2. アセチルコリンによる成体脳における神経新生とそのメカニズム

アルツハイマー治療薬であるドネベジルやメマンチンの投与によって海馬の神経新生が促進される。^{20,21)} これらの薬物の神経新生効果には, 脳内アセチルコリン神経系が関与している。アセチルコリン神経を特異的に変性させる薬剤である IgG-saporin を側脳室に投与したラットでは, 海馬歯状回における神経新生が低下し, 空間記憶学習が傷害される。²²⁾ ニコチン性アセチルコリン受容体 $\beta 2$ サブユニットの遺伝子欠損マウスにおいて海馬の細胞増殖が低下する。²³⁾ 培養したラット嗅球細胞²⁴⁾ と大脳皮質神経前駆細胞²⁵⁾ はアセチルコリン刺激により, 増殖・生存細胞数が増加する。また, 海馬歯状回においてアセチルコリン神経終末は新生した神経細胞の細胞体に近接している。^{26,27)} Kaneko らはげっ歯類の海馬歯状回における神経前駆細胞において $\alpha 7$ や $\beta 2$ ニコチン性アセチルコリン受容体サブユニットが発現していることを報告している。²⁷⁾

ニコチン性アセチルコリン受容体を刺激すると, 様々な細胞内シグナルが活性化する。SH-SY5Y 細胞と海馬培養神経細胞において $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体を刺激すると細胞外シグナル調節キナーゼ (ERK) が活性化する。²⁸⁾ ラット大脳皮質初代培養神経細胞におけるアセチルコリンエステラーゼ阻害剤の神経保護作用は $\alpha 7$ と $\alpha 4\beta 2$ ニコチン性アセチルコリン受容体を介した Janus kinase 2 とホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ (PI3-K) と下流の Protein kinase B (Akt) の活性化が関与する。^{29,30)} ドネベジルはニコチン性アセチルコリン $\alpha 7$ 受容体を介して Akt を活性化し神経細胞死を抑制する³⁰⁾。また, ラットの脳皮質神経上皮細胞から単離した神経前駆細胞はカルバコール刺激によ

り Akt と ERK 経路を活性化し、DNA 合成を促進する。³¹⁾ マウスの大脳皮質培養細胞を heparin-binding epidermal growth factor (HB-EGF) で刺激すると Akt と ERK 経路を活性化し、神経前駆細胞の増殖を促進する。それらの DNA 合成や増殖はそれぞれの特異的な阻害薬 (Akt 阻害薬; wortmannin, LY294002 と MEK 阻害薬; PD98059, U0126) のどちらの投与によっても抑制される。³²⁾ 私達は、PI3K/Akt と ERK 活性化するバナジウム有機錯体が脳虚血における海馬歯状回の神経新生を亢進することを報告した。³³⁾ これらのことから、成体脳におけるアセチルコリン受容体を介した神経新生促進にも PI3K/Akt と ERK 経路の活性化が関与することと考えられる。

3. 認知機能改善薬 ZSET1446 の神経新生促進効果

私達は、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用はないが、アセチルコリン遊離促進作用を有する新規アルツハイマー治療薬 ZSET1446 (ST101) の神経新生促進作用を見出した。これまでの研究で A β (1-40) 脳室内投与モデルラットの海馬において、ZSET1446 はコリンアセチルトランスフェラーゼ活性を上昇させ、ニコチン誘発性のアセチルコリン放出を促進させること、³⁴⁾ メタンフェタミン投与ラット³⁵⁾において認知機能が改善することが報告されている。私達は OBX マウスにおける学習障害に対する効果を調べた。嗅球摘出後に ZSET1446 を 3 日目から 10 日間投与すると、OBX で傷害された認知

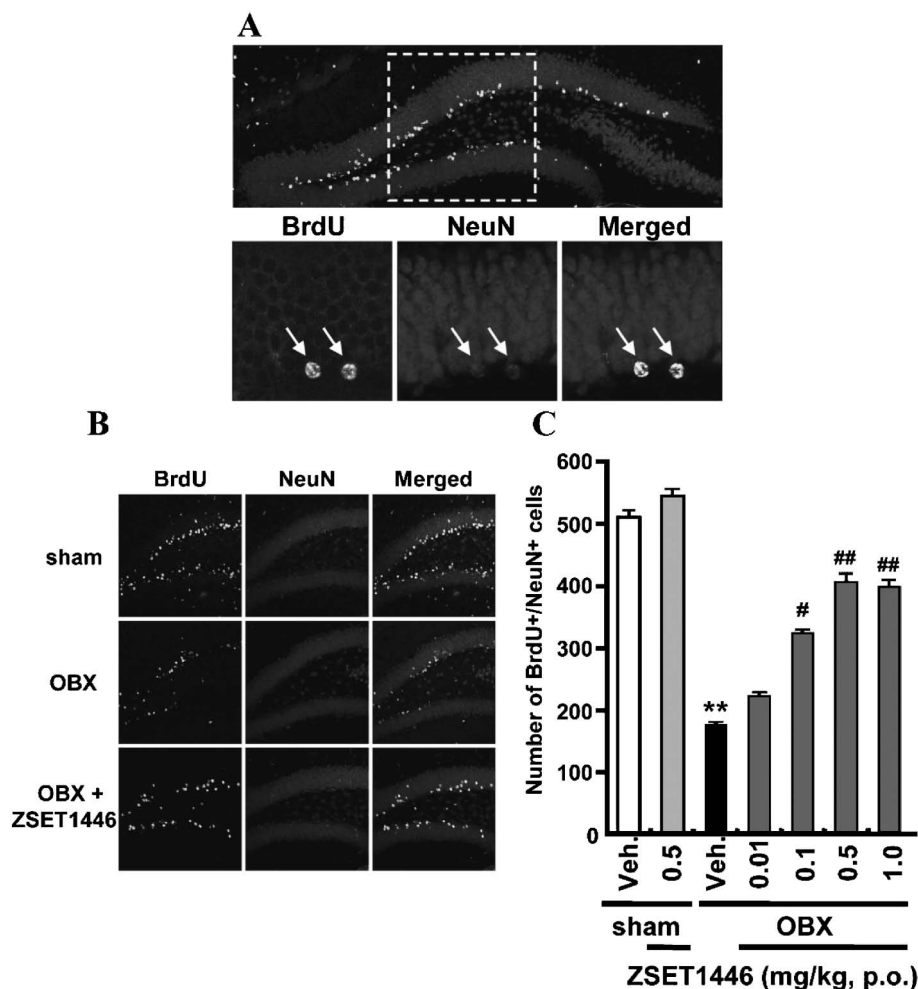


Fig. 1. Decreased Hippocampal Neurogenesis Following OBX is Reversed by Repeated ZSET1446 Administration

A, Top, DG regions double-stained with BrdU and NeuN. Bottom, the enlarged view of double-positive cells (arrows) in the SGZ region of DG. B, confocal microscopy images of double staining for BrdU, NeuN, and merged images taken from slices 30 days after OBX operation. C, quantitative analyses of the number of BrdU-positive (BrdU⁺)/NeuN⁺ double-positive cells in the DG. ZSET1446 (0.01–1 mg/kg) or vehicle was orally administered daily for 14 consecutive days (15–28 days) after OBX operation. Each bar represents the mean \pm S.E.M. ** $p < 0.01$ versus sham-operated animals. # $p < 0.05$; ## $p < 0.01$ versus OBX-vehicle group. Dunnett's multiple comparison test. $n = 6$, in each group. (Modified from Ref. 38)

機能は用量依存的に改善された。認知機能改善効果は海馬における Ca^{2+} /カルモデュリン依存性プロテインキナーゼ II (CaMKII) とプロテインキナーゼ C (PKC) の活性化と相関した。³⁶⁾ 摘出した海馬切片を ZSET1446 で刺激しても CaMKII と PKC の活性化反応は起こらない (未発表)。しかし、ZSET1446 による CaMKII/PKC の活性化反応が *in vivo* で認められることから、アセチルコリン遊離による間接的な興奮性シナプス伝達の亢進であると考えられる。本研究で見出した ZSET1446 の神経新生作用は既存のドネペジル、メマンチンに比べても強い促進効果であった。

OBX マウスは学習障害に加えて、うつ様症状も呈することが知られている。³⁷⁾ OBX マウスを用いて ZSET1446 の海馬歯状回における神経新生促進作用と抗うつ作用について検討した。嗅球摘出の術後 2 週間後から ZSET1446 を 2 週間慢性経口投与し、(0.01, 0.1, 0.5, 1.0 mg/kg), その 24 時間後に tail suspension test を行い、うつ症状に対する効果を検討した。また、嗅球摘出の術後 2 週間後から 1 週間 5-bromo-2-deoxyuridine (BrdU, 50 mg/kg, i.p) を投与し、さらに 1 週間後に SGZ の新生ニューロン数を測定した。新生した神経細胞は成熟神経細胞のマーカー Neuronal Nuclei (NeuN) と BrdU の両

陽性細胞数により評価した。

ZSET1446 の慢性投与により OBX マウスにおいて海馬歯状回で減少した新生ニューロンの数は用量依存的に有意に回復した (Fig. 1)。さらに、神経新生の改善に併せて、ZSET1446 の慢性投与によって OBX マウスの無動時間の延長が用量依存的に有意に改善されたことから、ZSET1446 には抗うつ効果があることが示唆された (Fig. 2)。この神経新生促進効果はニコチン性アセチルコリン受容体の阻害薬であるメカミラミンによって抑制されることから、ZSET1446 により遊離されたアセチルコリンが新生細胞のニコチン性アセチルコリン受容体を刺激することで神経新生が促進すると考えられる (Fig. 3)。さらに、細胞内メカニズムとして ZSET1446 の神経新生促進作用には Akt と ERK の活性化が関与すると考えられる (Fig. 4)。³⁸⁾

海馬の神経新生を亢進する薬物として、バルプロ酸ナトリウムや炭酸リチウムなどの抗てんかん薬、抗躁病薬が知られている。バルプロ酸ナトリウムは ERK 経路を活性化して cAMP-responsive element binding protein (CREB) を介して抗アポトーシス因子である Bcl-2 の発現を高め、成体ラットの海馬 SGZ で神経新生が促進される。³⁹⁾ 炭酸リチウムも同様に Bcl-2 を誘導する。⁴⁰⁾ また、CREB のドミナン

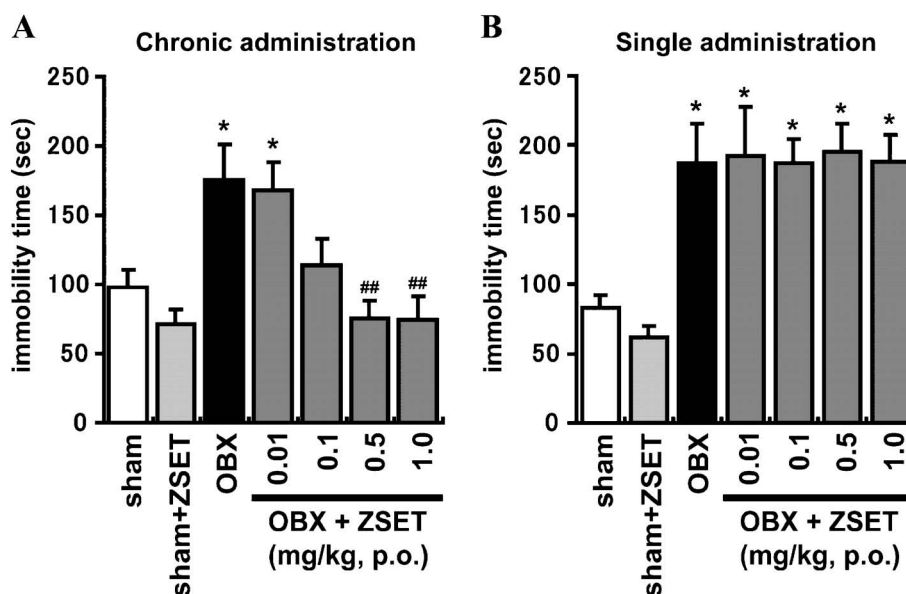


Fig. 2. Chronic ZSET1446 Administration Reduces the Duration of Immobility in a TST in OBX Mice

Effects of chronic (A) and single (B) administration with ZSET1446 on OBX-induced depressive behavior in the TST. Chronic ZSET1446 (0.01–1 mg/kg p.o.) was administered daily for 14 consecutive days (15–28 days) after OBX operation. Single ZSET1446 (0.5 mg/kg p.o.) was administered once 1 day before behavioral tests at 28 days after OBX operation. Each bar represents the mean \pm S.E.M. * $p < 0.05$ versus sham-operated animals; ## $p < 0.01$ versus OBX group. Dunnett's multiple comparison test. $n = 9$ in each group. ZSET, ZSET1446. (Modified from Ref. 38)

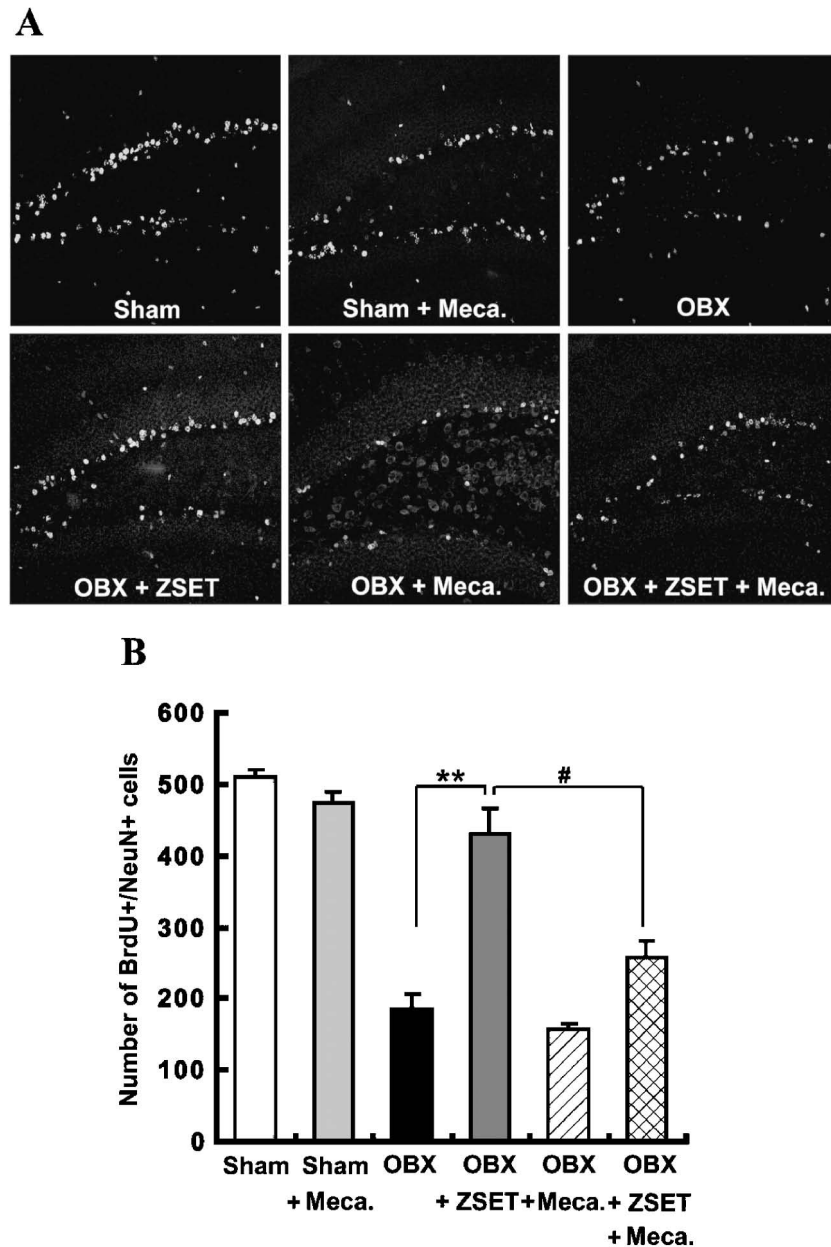


Fig. 3. Chronic Mecamylamine Infusion Prevents ZSET1446-enhanced Neurogenesis in OBX Mice

A, confocal microscopy images stained for BrdU in the DG are shown. B, quantitative analysis of the number of BrdU and NeuN coexpressing cells in the DG. ZSET1446 (0.5 mg/kg) or vehicle was orally administered daily for 14 consecutive days (15–28 days) after OBX operation. Mecamylamine was injected *via* intracerebroventricular administration for 14 days (15–28 days after OBX operation) with a micro-osmotic pump. Each bar represents the mean \pm S.E.M. ** $p < 0.01$ versus OBX-vehicle mice. * $p < 0.05$ versus OBX-ZSET1446-treated group. Student's *t* test. $n = 6$ in each group. Meca., mecamylamine; ZSET, ZSET1446. (Modified from Ref. 38)

トネガティブ変異マウスでは、脳虚血による海馬歯状回の神経新生が抑制されることから、⁴¹⁾ Bcl-2のみならず、brain-derived neurotrophic factor (BDNF)等の他の CREB 下流遺伝子も神経新生に関与すると考えられる。このように ERK 経路は Bcl-2, BDNF の発現を介して神経新生を促進する。また、Akt の下流分子として glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β) や低酸素誘導因子 hypoxia inducible

factor-1 α (HIF-1 α) がある。Akt の活性化は GSK-3 β の活性を低下させ、その下流の β -catenin のリン酸化を抑制する。脱リン酸化型の β -catenin は核内に移行し、転写調節因子 lymphoid enhancer-binding factor-1 (Lef-1) を介して neurotrophin-3 (NT-3) 等を発現誘導し、⁴²⁾ 神経新生を促進すると考えられる。一方、HIF-1 α の下流遺伝子として vascular endothelial growth factor (VEGF), エリスロポエチ

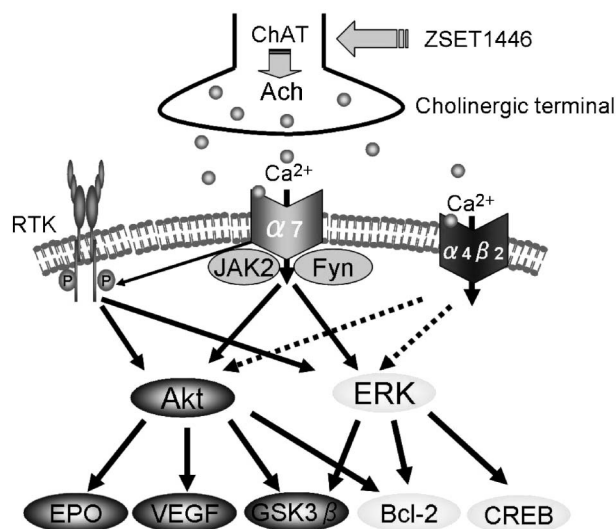


Fig. 4. Possible Mechanisms of ZSET1446-enhanced Neurogenesis in the Hippocampus

ンが誘導される。これらは血管新生に関与するサイトカインである。産生された神経前駆細胞に対して血管を介して栄養を供給するために、VEGFやエリスロポエチンによる血管新生は神経新生に不可欠である。このように、神経新生においてAktとERKの活性化反応は協調的に働いている。神経変性疾患における神経新生を目的とした創薬には、AktとERK経路の活性化と下流遺伝子発現に関しては、両方の経路を同時に刺激する薬剤が必要であると考えられる。

4. おわりに

新規アルツハイマー治療薬として開発中のZSET1446は嗅球摘出モデルマウスにおいて神経新生促進を有すること、その結果、抗うつ作用を発揮することを明らかにした。ZSET1446はAktとERK経路を活性化することによってSGZで神経新生を促進した。さらに、海馬歯状回の神経新生効果はうつ様症状の改善に加えて、嗅球摘出により低下した認知機能の改善にも関与すると考えられる。このことはZSET1446にはアルツハイマー病患者に対して、主症状の認知障害のみならず周辺症状のうつ症状も改善することが期待できる。ZSET1446は*in vivo*では0.1から1.0 mg/kgで薬効が得られ、前臨床試験でもほとんど副作用がみられない。アルツハイマー治療では軽度認知障害の段階で治療を開始できる治療薬が求められる。ZSET1446の強力な神経新生促進作用は早期から治療を始めることで神

経ネットワークの再構築も考慮した治療戦力が考えられる。臨床試験を経て、患者のQOLの改善に貢献できればと願っている。

謝辞 本研究の一部は日本学術振興会科学研究費補助金及び喫煙科学研究財団助成金により行われたものであり、ここに深謝致します。

REFERENCES

- 1) Moriguchi S., Shioda N., Maejima H., Zhao X., Marszalec W., Yeh J. Z., Fukunaga K., Narahashi T., *Mol. Pharmacol.*, **71**, 580–587 (2007).
- 2) Moriguchi S., Shioda N., Han F., Narahashi T., Fukunaga K., *J. Neurochem.*, **106**, 1092–1103 (2008).
- 3) Moriguchi S., Han F., Shioda N., Yamamoto Y., Nakajima T., Nakagawasai O., Tadano T., Yeh J.-Z., Narahashi T., Fukunaga K., *J. Neurochem.*, **110**, 170–181 (2009).
- 4) Fukunaga K., Shioda N., Morioka M., Han F., *Nippon Yakurigaku Zasshi*, **131**, 341–346 (2008).
- 5) Yamamoto Y., Shioda N., Han F., Moriguchi S., Fukunaga K., *Yakugaku Zasshi*, **130**, 717–721 (2010).
- 6) Altman J., Das G.-D., *J. Comp. Neurol.*, **124**, 319–335 (1965).
- 7) Gage F.-H., *Science*, **287**, 1433–1438 (2000).
- 8) Gould E., Tanapat P., McEwen B.-S., Flugge G., Fuchs E., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 3168–3171 (1998).
- 9) Cameron H.-A., McKay R.-D., *Nat. Neurosci.*, **2**, 894–897 (1999).
- 10) Bengzon J., Kokaia Z., Elmer E., Nanobashvili A., Kokaia M., Lindvall O., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 10432–10437 (1997).
- 11) Parent J.-M., Yu T.-W., Leibowitz R.-T., Geschwind D.-H., Sloviter R.-S., Lowenstein D.-H., *J. Neurosci.*, **17**, 3727–3738 (1997).
- 12) Dash P.-K., Mach S.-A., Moore A.-N., *J. Neurosci. Res.*, **63**, 313–319 (2001).
- 13) Liu J., Solway K., Messing R.-O., Sharp F.-R., *J. Neurosci.*, **18**, 7768–7778 (1998).
- 14) Kee N.-J., Preston E., Wojtowicz J.-M., *Exp. Brain Res.*, **136**, 313–320 (2001).
- 15) Gu W., Brannstrom T., Wester P., *J. Cereb.*

- Blood Flow Metab.*, **20**, 1166–1173 (2000).
- 16) Jin K., Minami M., Lan J.-Q., Mao X.-O., Bateur S., Simon R.-P., Greenberg D.-A., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 4710–4715 (2001).
- 17) Haughey N.-J., Nath A., Chan S.-L., Borchard A.-C., Rao M.-S., Mattson M.-P., *J. Neurochem.*, **83**, 1509–1524 (2002).
- 18) Jin K., Peel A.-L., Mao X.-O., Xie L., Cottrell B.-A., Henshall D.-C., Greenberg D.-A., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 343–347 (2004).
- 19) Jin K., Galvan V., Xie L., Mao X.-O., Gorostiza O.-F., Bredesen D.-E., Greenberg D.-A., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 13363–13367 (2004).
- 20) Kotani S., Yamauchi T., Teramoto T., Ogura H., *Neuroscience*, **142**, 505–514 (2006).
- 21) Jin K., Xie L., Mao X.-O., Greenberg D.-A., *Brain Res.*, **1085**, 183–188 (2006).
- 22) Cooper-Kuhn M., Winkler J., Kuhn H.-G., *J. Neurosci. Res.*, **77**, 155–165 (2004).
- 23) Harrist A., Beech R.-D., King S.-L., Zanardi A., Cleary M.-A., Caldarone B.-J., Eisch A., Zoli M., Picciotto M.-R., *Synapse*, **54**, 200–206 (2004).
- 24) Coronas V., Durand M., Chabot J.-G., Jourdan F., Quirion R., *Neuroscience*, **98**, 213–219 (2000).
- 25) Ma W., Maric D., Li B.-S., Hu Q., Andreadis J.-D., Grant G.-M., Liu Q.-Y., Shaffer K.-M., Chang Y.-H., Zhang L., Pancrazio J.-J., Pant H.-C., Stenger D.-A., Barker J.-L., *Eur. J. Neurosci.*, **12**, 1227–1240 (2000).
- 26) Frotscher M., Leranath C., *J. Comp. Neurol.*, **239**, 237–246 (1985).
- 27) Kaneko N., Okano H., Sawamoto K., *Genes Cells*, **11**, 1145–1159 (2006).
- 28) Dajas-Bailador F.-A., Soliakov L., Wonnacott S., *J. Neurochem.*, **80**, 520–530 (2002).
- 29) Shaw S., Bencherif M., Marrero M.-B., *J. Biol. Chem.*, **277**, 44920–44924 (2002).
- 30) Takada-Takatori Y., Kume T., Sugimoto M., Katsuki H., Sugimoto H., Akaike A., *Neuropharmacology*, **51**, 474–486 (2006).
- 31) Li B.-S., Ma W., Zhang L., Barker J.-L., Stenger D.-A., Pant H.-C., *J. Neurosci.*, **21**, 1569–1579 (2001).
- 32) Jin K., Mao X.-O., Del Rio Guerra G., Jin L., Greenberg D.-A., *J. Neurosci. Res.*, **81**, 497–505 (2005).
- 33) Shioda N., Han F., Morioka M., Fukunaga K., *Neuroscience*, **155**, 876–887 (2008).
- 34) Yamaguchi Y., Miyashita H., Tsunekawa H., Mouri A., Kim H.-C., Saito K., Matsuno T., Kawashima S., Nabeshima T., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **317**, 1079–1087 (2006).
- 35) Ito Y., Takuma K., Mizoguchi H., Nagai T., Yamada K., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **320**, 819–827 (2007).
- 36) Han F., Shioda N., Moriguchi S., Yamamoto Y., Raie A.-Y., Yamaguchi Y., Hino M., Fukunaga K., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **326**, 127–134 (2008).
- 37) Harkin A., Kelly J.-P., Leonard B.-E., *Clin. Neurosci. Res.*, **3**, 253–262 (2003).
- 38) Shioda N., Yamamoto Y., Han F., Moriguchi S., Yamaguchi Y., Hino M., Fukunaga K., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **333**, 43–50 (2010).
- 39) Hao Y., Creson T., Zhang L., Li P., Du F., Yuan P., Gould T.-D., Manji H.-K., Chen G., *J. Neurosci.*, **24**, 6590–6599 (2004).
- 40) Chen G., Rajkowska G., Du F., Seraji-Bozorgzad N., Manji H.-K., *J. Neurochem.*, **75**, 1729–1734 (2000).
- 41) Zhu D.-Y., Lau L., Liu S.-H., Wei J.-S., Lu Y.-M., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 9453–9457 (2004).
- 42) Patapoutian A., Reichardt L.-F., *Curr. Opin. Neurobiol.*, **10**, 392–399 (2000).