

脳内のニューロテンシンとドーパミンの 相互作用に関する研究動向

筑波大学大学院(博)心理学研究科 池上 将永

筑波大学心理学系 岩崎 庸男

Functional interaction between neurotensin and dopamine in the central nervous system: A review

Masanaga Ikegami and Tsuneo Iwasaki (*Institute of Psychology, University of Tsukuba, Tsukuba, 305-8572, Japan*)

Neurotensin (NT), an endogenous tridecapeptide, has been shown to act as a neurotransmitter or a neuromodulator in the central nervous system of mammals, including man. Recent studies suggest that NT closely interacts with the brain dopamine (DA) system. In the striatum and nucleus accumbens, NT reduces D2 agonist binding, and antagonizes DA-mediated behaviors, resembling neuroleptic-like action. On the other hand, activities of DA neurons in the substantia nigra pars compacta and ventral tegmental area are facilitated by NT. The modulatory effects of NT in these regions promote DA-mediated behaviors. It has been shown that these NT-DA interactions are related to pathogenesis and treatment of schizophrenia and parkinsonism. In this paper, we review the recent neuroanatomical, biochemical, and behavioral studies supporting the NT-DA interaction in the central nervous system.

Key words: neurotensin, dopamine, motor activity, reinforcement, neuroleptics, psychostimulants, review.

Carraway & Leeman(1973)は、ウシの視床下部からサブスタンスP(substance P; SP)という神経ペプチドの単離・精製操作中に目的の神経ペプチドとは異なった物質を検出した。この物質をラットの静脈内に投与したところ、血管拡張に伴う急性の血圧低下(hypotension)が生じることが観察され、この物質はニューロテンシン(neurotensin; NT)と命名された。この発見からちょうど四半世紀を経た現在では、NTが中枢神経系において重要な神経伝達物質あるいは神経調節因子として作用していることを示す数多くの研究が蓄積されている。特に注目されるべきは、脳内の主要な神経伝達物質のひとつであるドーパミン(dopamine; DA)と緊密な相互作用を有している点である。本稿では、NTに関する生

化学的・解剖学的知見をふまえた上で、脳内NT系・DA系の相互作用に関する研究を概観し、行動におけるNTの機能的役割を述べていくことにする。

1. ニューロテンシン

1.1. ニューロテンシンの構造

Carraway & Leeman(1973)はウシの視床下部からカラムクロマトグラフィーおよび電気泳動法を用いてNTの単離・精製に成功し、この物質が13個のアミノ酸配列よりなるペプチドであることを確認した。近年になって、NT前駆蛋白の相補性DNA(cDNA)の解析により、NT遺伝子は10.2キロベースの長さを持ち、また同一遺伝子上にNTと類似したもう一種のペプチドであるニューロメジンN

(neuromedin N; NMN)がコードされていることが確認された。NT/NMN 遺伝子は3つのイントロンによって4個のエクソンに分割されており、NTとNMNをコードしているドメインは第4エクソン上に位置している。NT, NMNはともに同一前駆蛋白からプロセッシングされ、それぞれ1分子ずつ産生される(Dobner, Barber, Villa-Komaroff & Mackiernan, 1987; Kislauskis, Bullock, McNeil & Dobner, 1988)。

1.2. ニューロテンシン受容体

NT受容体には、薬理的にNTに対する親和性の違いから、高親和性受容体と低親和性受容体が存在する。低親和性受容体はヒスタミンH1受容体のアンタゴニストである levocabastine が選択的に結合する特徴を有し、高親和性受容体はそれに対し非感受性である(Schotte, Leysen & Lauduron, 1986)。また、高親和性受容体はニューロンにおいて発現し、機能的な「レセプター」としての役割を担っているようであるが、これに対し、低親和性受容体はNT認識部位、すなわち「アクセプター」とであると考えられ、その発現はグリア細胞において見いだされる(Schotte, Rostene & Lauduron, 1988; Nouel, Faure, St. Pierre, Alonso, Quirion & Beaudet, 1997)。高親和性受容体は他のペプチド受容体と同様に細胞膜を7回貫通し、G蛋白質と結合するG蛋白質結合型受容体に属する(Tanaka, Masu & Nakanishi, 1990)。最近になって、低親和性受容体に関しても同様にG蛋白質結合型受容体であることが明らかとなった(Chalon, Vita, Kaghad, Guillemot, Bonnin, Delpech, Le Fur, Ferrara & Caput, 1996)。

2. ニューロテンシンとドーパミンの相互作用

中枢神経系におけるNTの作用や行動における機能的役割に関する研究が近年急速に進展し、この神経ペプチドが、DA作動性ニューロンと緊密で多様な相互作用を有するということが次第に明らかになってきた。脳内DA系の行動における機能的役割として、運動の調節、正の強化子に動機づけられる行動の調節などが挙げられるが、NTはDA系神経伝達を修飾することによりそれらの行動に影響を及ぼす。また、脳内DA系の機能異常は精神分裂病やパーキンソン病などとも関与が大きいと考えられているので、DA系神経伝達に対するNTの調節作用を正確に知ることは、そのような精神・神経疾患に関連する臨床的な側面においても高い価値を有するものであるという認識が大きくなりつつある。

本節では、行動におけるNTの機能的役割を推察

する上で重要と思われる解剖学的・生化学的知見について、DA系との相互作用という視点から概観していく。

2.1. 脳内ドーパミン系

哺乳動物の脳内において、DAを含有する細胞体の大部分は中脳の黒質緻密体および腹側被蓋野に存在する。DA作動性ニューロンはこの2つの領域を起始核として大脳基底核の線条体、辺縁領域の側坐核、および前頭皮質へ投射している。黒質から線条体へ投射する系は黒質線条体系と呼ばれる。腹側被蓋野から側坐核へと投射する系は中脳辺縁系、前頭皮質へと投射する系は中脳皮質系と呼ばれる。近年の解剖学的・生化学的研究によれば、側坐核はさらにcoreとshellというふたつの下位領域に分けられる。両領域とも組織学的特徴および神経連絡のパターンを線条体と共有するが、特にshellはより辺縁系との関連が深いと考えられている(Deutch & Cameron, 1992; Heimer, Zahm, Churchill, Kalivas & Wohltmann, 1991)。

DA受容体はG蛋白質結合型受容体に属するが、促進性G蛋白質と共役するD1受容体と抑制性G蛋白質と共役するD2受容体という2つのサブタイプに大別される。D1, D2受容体はともに投射領域のDAシナプス後膜上に位置しているが、D2受容体の一部はDA系神経終末上に位置し、オートレセプターとして作用している。また、起始核領域では、D1受容体は非DA系の構造体上に位置しているが、D2受容体はすべてDAニューロンの細胞体あるいは樹状突起上に位置し、オートレセプターとしての役割を担っている(Alter & Hauser, 1987; Bouthenet, Martres, Sales & Schwartz, 1987)。D1受容体、D2受容体は分子種の違いにより、それぞれD1/D5受容体、D2/D3/D4受容体という亜種に分類されることもある。

2.2. 脳内ドーパミン系とニューロテンシンの分布

ラットにおける免疫組織化学的研究から、NT様の免疫陽性反応を持つ神経繊維および神経終末が、中脳辺縁系および黒質線条体系といったDA系の投射経路領域に存在しており、腹側被蓋野および黒質のDA細胞体にはDAとNTが共存していることが明らかとなった(Hökfelt, Everitt, Theodorsson-Norheim & Goldstein, 1984; Jennes, Stumpf & Kalivas, 1982)。また、中程度から高密度のNT受容体が腹側被蓋野と黒質緻密体のDA細胞体上、およびその投射領域である側坐核、線条体に位置していること

が知られている (Palacios & Kuhar, 1981; Quirion, Gaudreau, St. Pierre, Rioux & Pert, 1982). 線条体および側坐核における NT 受容体は, DA 系神経終末上に位置していると考えられている (Cadet, Kujirai & Przedborski, 1991; Schotte & Leysen, 1989). このような NT 系と DA 系の重なりはヒトの脳内においても見いだされる (Mai, Triepel & Metz, 1987; Manberg, Youngblood, Nemeroff, Rosor, Iversen, Prange & Kizer, 1982). しかしながら, ラットの前頭皮質においては, DA 系神経終末に NT が共存しているが, 霊長類では NT 系と DA 系の共存が見られないというような相違点も見られる (Deutch & Zahm, 1992). 現在のところ, 脳内の NT 系に関する研究はラットを用いたものが圧倒的に多いが, 前述のようにラットと高等哺乳類の間で NT 発現部位が異なる場合もあり, ヒトの脳内における NT 系の分布に関するさらなる研究が望まれる. 以後, ラットと高等哺乳類の間で相違が見られる前頭皮質に関する言及はひとまず措き, 特に研究が進展している黒質線条体系, 中脳辺縁系における DA と NT の相互作用に焦点を当てて概観していくことにしたい.

2.3. 線条体・側坐核における相互作用

線条体においては, NT 免疫陽性反応 (NT-immunoreactive; NT-ir) を示す神経終末は限られた範囲にのみ分布しており, NT-ir 細胞質はまれである (Jennes, Stumpf & Kalivas, 1982). しかし, DA 受容体のアンタゴニストである haloperidol を処置し DA 受容体を阻害すると, NT-ir を示す細胞質, 軸索および神経終末が容易に検出可能となる (Eggerman & Zahm, 1988). また, 神経毒 6-hydroxydopamine (6-OHDA) を用いて黒質を損傷し, 黒質線条体系の DA 系神経伝達を阻害すると同様の結果が得られる (Zahm & Johnson, 1989). 側坐核の shell においても, 以上のような DA 系神経伝達阻害を行うことによって, NT-ir が増大することが観察されている (Zahm, 1992). 線条体および側坐核において, haloperidol 処置を行い検出された NT-ir ニューロンには, エンケファリン (enkephalin; ENK) 様の免疫反応が共存していることが確認されている. 一方で, SP 様の免疫反応と NT-ir は共存していないことが明らかとなった (Fuxe, Von Euler, Agnati, Merlo Pich, O'Connor, Tanganelli, Li, Tinner, Cintra, Carani & Benfenati, 1992). ENK および SP は線条体の γ -アミノ酪酸 (γ -aminobutyric acid; GABA) ニューロン内部において GABA と共存している. GABA-ENK ニューロンは淡蒼球の外節への

投射をもち, GABA-SP ニューロンは主に黒質網様体および淡蒼球の内節へ投射している (Angulo & McEwen, 1994). 以上のことから淡蒼球の外節に神経投射している線条体の GABA-ENK 遠心性出力系の内部に NT-ir の大部分が存在していることが示唆される. この系は主に, GABA-ENK ニューロンあるいはその樹状突起上に位置する D2 受容体を介して調節されている. 対照的に, 黒質網様体と淡蒼球の内節に投射する線条体のもう一つの主要な出力系, すなわち GABA-SP 系は主に D1 受容体によって調節されていると考えられる (Fuxe et al., 1992).

DA 系神経伝達阻害に対する NT-ir の増大は, DA シナプス後膜に位置する D2 受容体によって仲介されているようである. D2 受容体の選択的アンタゴニストである eticlopride 処置後では NT-ir の増大反応が引き起こされるが, D1 受容体に選択的なアンタゴニストである SCH23390 の処置によってはこの反応は引き起こされない (Zahm, 1992). 一方で 6-OHDA 損傷に関しては, 損傷を行ってから長い期間 (6 週間) を置くと, NT-ir の増大はほとんど観察されない. これは損傷に対する補償作用の一環として D2 受容体にアップレギュレーション (up-regulation) が生じることと関連しており, 完全な NT-ir の増大反応を引き起こすには至らない程度に, D2 受容体を介した DA 系神経伝達が回復することによるものようである (Deutch & Zahm, 1992).

それでは線条体・側坐核における DA シナプス後膜の D2 受容体と NT の間に見られる相互作用はどのようなメカニズムによっているのだろうか. Merchant, Dobner & Dorsa (1992) は, *in situ* ハイブリダイゼーション法により, DA 受容体のアンタゴニストである haloperidol および clozapine 処置後の線条体の背外側部における NT/NMN 遺伝子の転写活性を検証した. その結果, haloperidol 処置後には急速な NT/NMN mRNA 発現の上昇が観察されたが, clozapine 処置後にはそのような発現上昇は観察されなかった. さらに, haloperidol によって引き起こされる NT/NMN mRNA 発現の上昇は, イントロンを含む NT/NMN 遺伝子の転写活性の一時的な上昇に引き続いて生じることが確認された. 一方, 側坐核の shell においては, haloperidol および clozapine 処置の両方で NT/NMN mRNA 発現が上昇することが観察された. haloperidol, clozapine はそれぞれ D2, D4 受容体を阻害する神経遮断薬であり, 有効な抗精神病薬として用いられるが, 前者の急性投与は錐体外路系に関連する運動障害を引き起こす. 後者はそのような運動障害を引き起こさない (Gerlach, Koppelhus, Helweg & Monrad, 1975).

錐体外路系との関連から、線条体の背外側部は運動調節に関与していると考えられる。したがって、線条体のNTニューロンはhaloperidolによって引き起こされる運動障害を仲介している可能性が考えられる。一方で、側坐核のshellにおいてはhaloperidol, clozapineの両方によってNT/NMN mRNA発現が上昇したことから、shellのNTニューロンはこれら2つの神経遮断薬の抗精神病効果に関連している可能性が考えられる(Merchant et al., 1992)。シナプス後膜のD2受容体阻害はセカンドメッセンジャーであるcAMPの細胞内レベルを上昇させ、また初期遺伝子である*c-fos*発現の一時的な活性化を引き起こすことから、NT/NMN遺伝子の転写活性上昇は、cAMP経路と*c-fos*の誘発(induction)を通じて仲介されるとするモデルが提唱されている(Merchant et al., 1992)。

以上、D2受容体によってNT産生能が調節されていることを見てきたが、逆にNTによってDAアゴニストに対するD2受容体の親和性が調節されていることを示す知見もある。NTをラットの側脳室に投与すると、用量依存的に線条体、側坐核におけるD2アゴニストバインディングが減少する(Von Euler, Meister, Hökfelt, Eneroth & Fuxe, 1990)。また、D2受容体のアゴニストに対する親和性の低下は、ニューロペプチドY, SP, ダイノルフィンといった他の神経ペプチドによっては生じず、NTが選択的にD2受容体のアゴニストに対する親和性を調節していることが示唆される(Von Euler, 1991)。最近の電子顕微鏡を用いたラット側坐核の超微細構造の研究から、NTとD2受容体は側坐核内部のaspinny type perikaryaおよび樹状突起に共存していることが視認され(Delle Donne, Sesack & Pickel, 1996)、NTとD2受容体の間に直接的な相互作用が存在することを支持する結果となっている。

2.4. ニューロテンシンの取り込み

ラットの線条体に放射性物質で標識したNTを一側性に投与すると、およそ2時間後には同側の黒質およびその近隣の腹側被蓋野において標識されたNTの蓄積が認められる。この現象は投与されたNTが起始核である黒質まで逆行性に能動的な軸索輸送を受けたものと解釈される。6-OHDAによって線条体のDA系神経終末を損傷されたラットでは、この軸索輸送は見られなくなる。したがって、この現象は黒質線条体系のDAニューロンに依存したものであるといえる。また、無標識のNTをあらかじめ線条体に投与しておく、標識されたNTの取り込みは完全に阻害される。これは、無標識のNTに

よってNT受容体への結合が飽和するためであると考えられる。すなわち、NTのDAニューロンへの取り込みは、DA系神経終末上に位置するNT受容体を介して生じることが示唆される(Castel, Malgouris, Blanchard & Laduron, 1990)。NTはその受容体と結合し、ペプチド・レセプター複合体となってそのままDAニューロンに取り込まれる(Chabry, Gaudriault, Vincent & Mazella, 1993)。このようにしてNTが黒質まで取り込まれると、DAの律速段階酵素であるチロシンヒドロキシラーゼ(tyrosine hydroxylase; TH)のmRNA発現が上昇する(Burgevin, Castel, Quarteronet, Chevet & Laduron, 1992)。側坐核においてもこのようなNT取り込み機構の存在が示唆されており(Delle Donne et al., 1996)、黒質線条体系や中脳辺縁系におけるDAの産生はNTによって調節を受けていると考えられる。

2.5. 起始核領域での相互作用

黒質緻密体および腹側被蓋野のDAニューロンはNT含有神経終末によって取り囲まれており(Woulfe & Beaudet, 1989)、DA細胞体・樹状突起上にはNT受容体が存在する(Palacios & Kuhar, 1981; Quirion et al., 1982)ことから、DAニューロンはNTによって直接的に調節されている可能性が考えられる。*in vivo*マイクロダイアリシス法および*in vivo* voltametryを用いた研究から、NTを腹側被蓋野あるいは黒質内に微小投与すると、側坐核、線条体におけるDA代謝回転率や細胞外DA遊離量が増大することが示されている(Kalivas & Duffy, 1990; Laitinen, Crawley, Mefford & De Witte, 1990; Steinberg, Brun, Fournier, Souilhac, Rodier, Mons, Terranova, Le Fur & Soubrie, 1994)。このようなNTの効果は黒質線条体系よりも中脳辺縁系において大きいようである(Rivest, Jolicoeur & Marsden, 1991)。

NTのDA系起始核領域での調節作用に関して、ラットの腹側被蓋野のDAニューロンを用いて*in vitro*で検証した研究では、NTがDAニューロンの自発的発火を大きく賦活することが示されている(Seutin, Massotte, Dresse, 1989)。一方で、NTを黒質および腹側被蓋野内にイオントホレシスによって微小投与し、DAニューロンの発火率の変化を*in vivo*で検証した研究(Shi & Bunney, 1991)によれば、すべてのDAニューロンの自発的発火率がNTによって上昇するわけではないことが示されている。しかしながら、細胞体上のD2受容体(オートレセプター)を選択的アゴニストであるquinpiroleによって賦活し、DAニューロンの発火を抑制した条

件においては、NTを投与することにより、ほとんどすべてのDAニューロンの発火抑制が减弱された。一方、グルタミン酸投与に伴うDAニューロンの発火賦活やGABA投与に伴うDAニューロンの発火抑制に対しては、NTは調節作用を示さなかった。したがって、NTは黒質や腹側被蓋野といった起始核領域において、DAニューロン上のオートレセプターを介した発火の抑制に対して選択的な調節作用を有する神経調節因子として機能していることが示唆される。腹側被蓋野のDAニューロン上において生じていると考えられるNTとD2オートレセプターの相互作用に関して、ホールセルパッチクランプ法を用いて電気生理学的に検証した研究がある(Farkas, Chien, Nakajima & Nakajima, 1997)。それによると、ラット腹側被蓋野のDA細胞体上にあるDAオートレセプターがquinpiroleにより賦活されると、内向き整流性の K^+ コンダクタンスの上昇に伴って外向きの電流が発生し、DAニューロンは抑制される。ここでNTが添加されると細胞膜のイオンコンダクタンスは急速に減少し、quinpirole添加前のレベルにまで戻る。すなわち、NTはその受容体を介して、D2受容体に引き起こされるDAニューロンの自己抑制をイオンコンダクタンスの調節によって解除するものと考えられる。

NT受容体の選択的アンタゴニストであるSR48692を5週間にわたって慢性投与しNT受容体を阻害しておくと、腹側被蓋野における活動的なDAニューロンの数が有意に減少する。この現象は、腹側被蓋野の細胞が脱分極を阻害された状況下にあることを示唆する(Santucci, Gueudet, Steinberg, Le Fur & Soubrie, 1997)。以上の知見は腹側被蓋野のDAニューロンの発火調節におけるNT受容体の重要性を示すものである。

3. 行動におけるニューロテンシンの機能的役割

前節においては、NTが脳内DA系の神経伝達に対する選択的な調節作用を有していることを解剖学的・生化学的知見をもとに概説してきた。それらの知見から、NTがDA依存性の行動を修飾するような機能を持っていることが容易に推察される。線条体・側坐核といったDA系の投射領域では、NTはD2受容体のアゴニストに対する親和性を低下させることから、DA系神経伝達を遮断するような効果、すなわち神経遮断薬様の作用を有していると考えられ、DA依存性の行動に抑制的に働くことが示唆される。一方で、黒質・腹側被蓋野といったDA系の起始核領域では、NTはDAニューロンの発火

率を増加させたり、DA細胞体上のオートレセプターの抑制作用を解除することからDA系神経伝達を上昇させるような作用を有していると考えられ、NTによってDA依存性の行動が促進されることが示唆される。本節では、NT系を操作したときにどのような行動的效果が得られるかを行動薬理的知見をもとに概観し、行動におけるNTの役割を考察していく。

3.1. 運動行動

ラットにamphetamineやcocaineなどの中枢興奮薬を投与することによってその移動活動量が顕著に増大するが、6-OHDAによって線条体や側坐核のDA系神経終末を選択的に損傷することにより中枢興奮薬の移動賦活効果は阻害される(Kelly, Seviour & Iversen, 1976; Koob, Stinus & Moal, 1981)。また、*in vivo*マイクロダイアリシス法を用いた研究によれば、中枢興奮薬投与に伴う線条体での細胞外DA遊離の増強と移動活動量の増加には正の相関が認められる(Kuczynski & Segal, 1989; Kuczynski & Segal, 1990)。したがって、これらの領域におけるDA遊離の増強が中枢興奮薬の運動賦活効果を仲介しているものと考えられる(Kelley & Cadore, 1988)。ラットあるいはマウスの大槽内にNTを投与すると、中枢興奮薬によって引き起こされるDA依存性の運動賦活効果は减弱される(Nemeroff, Luttinger, Hernandez, Mailman, Manson, Davis, Widerlöv, Fraye, Kilts, Beaumont, Breese & Prange, 1983)。また、マウスではNTの脳室内投与によってカタレプシーが引き起こされる(Snijders, Karamarcy, Hurd, Nemeroff & Dunn, 1982)。NT受容体の選択的なアンタゴニストであるSR48692をラットの脳室内に投与し、NT受容体を阻害した条件では、methamphetamine単体を投与された条件よりも、methamphetamineの移動活動賦活効果はより大きいという報告もある(Wagstaff, Bush, Gibb & Hanson, 1994)。NTを側坐核内に直接微小投与した場合にも、amphetamineの移動活動賦活効果は减弱される(Ervin, Birkemo, Nemeroff & Prange, 1981; Kalivas, Nemeroff & Prange, 1984)。線条体に直接投与した場合には、amphetamineによって引き起こされる常同行動に対する拮抗作用は生じない(Ervin et al., 1981)。これらの知見を総合すると、NTは特に側坐核においてDA依存性の運動行動を拮抗するような作用を有していると考えられる。

上記のような移動やリアリングといった比較的単純な運動行動を指標とした行動観察の他に、sensorimotor gatingに関連したNTの作用を報告して

いる研究もある。ラットを含む各種において、あらかじめ弱い音刺激 (prepulse) を提示しておくとその後の強い音刺激 (pulse) に対する驚愕反射が抑制される。この現象は prepulse inhibition (PPI) と呼ばれ、sensorimotor gating の行動的測度として用いられる。amphetamine 投与下では PPI は消失するが、NT を側坐核内に微小投与すると PPI は増加し、また amphetamine による PPI の阻害も減弱される (Feifel, Minor, Dulawa & Swerdlow, 1997)。

これらの運動や感覚における NT の作用は haloperidol などの神経遮断薬の作用と非常に似通っており、DA 系の投射領域、特に中脳辺縁系の投射領域である側坐核において NT は「内因性神経遮断薬」としての機能を担っていると考えられる (Nemeroff, 1980)。

DA 系の起始核領域における NT の行動に及ぼす効果は、側坐核で見られる神経遮断薬的な作用とは対照的である。腹側被蓋野内に NT を両側性に投与することによって自発的移動活動量やリアリング生起数の用量依存的な増加が観察される (Kalivas, Nemeroff & Prange, 1981)。また、NT を一側性に腹側被蓋野内へ投与した場合は、投与側に対して反対側性の回転行動が生じる。SR48692 を前処置し、NT 受容体を阻害しておく、NT による回転行動は阻害される (Steinberg et al., 1994)。黒質緻密体に NT を一側性に投与した場合には、腹側被蓋野で見られるような回転行動の誘発は見られない。しかしながら、amphetamine を前処置した条件では反対側性の回転行動が生じる。また NT 投与の20時間後においても amphetamine 処置によって反対側性の回転行動が生じることから、黒質における NT の促進的調節作用は非常に長期にわたるものであるといえる。(Napier, Gay, Hulebak & Breese, 1985)。これらの NT 誘発性の回転行動は、DA 系神経終末部からの DA 遊離の増強、あるいは DA 代謝回転の増大と関連しており (Steinberg et al., 1994)、DA 系の起始核領域における NT の作用は DA 依存性の運動行動を促進させるものであるといえる。

3.2. 正の強化子に動機づけられる行動

脳内 DA 系は「正の強化子 (報酬) に動機づけられる行動」の調節に関与していると考えられており、脳内報酬系を構成する主要な神経系である。ラットにおける脳内自己刺激行動の研究では、脳内 DA 系の中でも中脳辺縁系が自己刺激行動を誘発する系として最も有力であることが確認されており (German & Bowden, 1974)、DA 受容体のアゴニスト、あるいはアンタゴニストの投与によって自己刺激行動が

変容することを示す多数の報告がある。自己刺激行動時の側坐核では DA 遊離が有意に増大するが、この DA 遊離の増加は自己刺激行動に伴うレバー押しといった運動行動とは分離されうる性質のものであり、自己刺激の報酬過程に関連していると考えられる (Nakahara, Ozaki, Kapoor & Nagatsu, 1989)。自己刺激の他にも、自己投与パラダイムや条件性場所選好パラダイムを用いて amphetamine 類などの中枢興奮薬の報酬価が脳内 DA 系によって仲介されているとする報告は多数蓄積されている (Self & Stein, 1992)。

ラットを用いた条件性場所選好実験では、腹側被蓋野内 NT 投与と特定の場所の条件づけが成立することが報告されている (Glimcher, Margolin, Giovino & Hoebel, 1984)。またラットは腹側被蓋野への NT の自己投与行動を速やかに学習する (Glimcher, Giovino & Hoebel, 1987)。これらの報告から、腹側被蓋野への NT 投与が正の強化子になりうることが示唆される。また、腹側被蓋野内 NT 投与によって自己刺激行動を誘発することができる周波数の閾値が有意に低下するとの報告もある (Rompré, Baucou & Gratton, 1992)。したがって、腹側被蓋野において、NT は正の強化子に動機づけられる行動を促進的に調節する作用を担っていることが示唆される。この NT の行動的効果は、NT が腹側被蓋野の DA 細胞体の発火に対して促進的調節作用を及ぼすことや、側坐核での DA 代謝回転および DA 遊離を増大させるという生化学的知見から予測されることと一致するものである。一方、餌を報酬とする FI スケジュールでのオペラント行動に及ぼす腹側被蓋野内 NT 投与の効果は、オペラント反応を抑制するというものである (Kelley & Cadore, 1988; Kelley, Cadore, Stinus & Le Moal, 1989)。この報告は自己刺激や自己投与、条件性場所選好で得られている NT の効果とは矛盾するものであり、その理由は現在のところ不明である。

前述したように、側坐核における NT の作用は、中枢興奮薬に引き起こされる運動賦活効果を阻害するものであり、この意味で神経遮断薬的な機能を担っていることが示唆されている。正の強化子に動機づけられる行動の調節に関しても、このような神経遮断薬的な作用を及ぼす可能性が考えられるが、この種の研究報告は現在のところ少ない。自己刺激パラダイムを用いた研究では、側坐核の尾側部に NT を投与したところ、ラットのレバー押し率が有意に上昇したことが報告されている。この NT の効果は、電気刺激の報酬価を高めたものと解釈される (Heidbreder, Gewiss, Mot, Mertens & Witte, 1992)。

しかしながら、レバー押し率の上昇は、電気刺激の報酬値の低下を補償するために生じたものである可能性も否定できないように思われる。このような解釈をした場合、側坐核においてNTは電気刺激の報酬値を仲介するDA系神経伝達を遮断する作用を発揮したと考えることができる。一方、cocaineの自己投与行動に及ぼす側坐核内NT投与の効果を検証した研究では、NTが自己投与行動になんら影響を及ぼさないことが報告されており、側坐核のNTは中枢興奮薬の報酬効果に対して調節作用を有していないことが示唆される(Robledo, Maldonado & Koob, 1993)。これらの報告を考えあわせると、側坐核におけるNT系は、正の強化子に動機づけられる行動に関しては明確な調節機能を担っていないことが示唆され、運動行動に及ぼすような神経遮断薬的作用とは分離されるようである。

4. 疾病との関連

精神分裂病、パーキンソン病などの精神疾患や神経変性疾患は、脳内DA系の機能異常に起因するところが大きいと考えられている。NTが脳内DA系に対する選択的な調節作用を有していることから、これらの疾患にNT系が関与している可能性が考えられる。

4.1. 精神分裂病

精神分裂病に有効な神経遮断薬処置によって脳内のNT遺伝子の転写活性が上昇することから、NT系が神経遮断薬の抗精神病効果を仲介している可能性が考えられている(Merchant et al., 1992)。神経遮断薬による治療を受けている精神分裂病患者と正常者の脳脊髄液中のNT濃度を測定したところ、両者に有意な差はなかったが、薬物治療を受けておらずNT濃度が平均を下回っている患者では、神経遮断薬の処置によってNT濃度が増大したとの報告がある(Breslin, Suddath, Bissette, Nemeroff, Lowrimore & Weinberger, 1994)。また、薬物治療中に見られる脳脊髄液中のNT濃度の上昇は、特に薬物治療による陰性症状の改善と正の相関がある(Sharma, Janicak, Bissette & Nemeroff, 1997)。これらの知見から、NTが精神分裂病の症状および抗精神病薬の治療効果とあるレベルで関連していることが示唆される。NTの受容体活性化部位はC-末端にあると考えられているが、NTのC-末端フラグメントの環状誘導体(cyclic derivative)を作成して精神分裂病の治療薬として応用できるのではないかという動きもある(Akunne, Darling, Zoski, Seffler, He, Sawyer, Pugsley & Cody, 1996)。

4.2. パーキンソン病

黒質のDA作動性神経細胞の脱落・変性がパーキンソン病の病理学的主要所見であるが、パーキンソン病患者では黒質DAニューロンの変性に伴い、黒質のNT受容体が顕著に減少している(Uhl, Hackney, Torchia, Stranov, Tourtellotte, Whitehouse, Tran & Strittmatter, 1986; Uhl, Whitehouse, Price, Tourtelotte & Kuhar, 1984)。成体期に6-OHDAを用いて脳内DA系を損傷されたラットは、運動機能の低下、筋硬直、振戦というパーキンソン病の3つの基本的な症状を呈する。このパーキンソン病の動物モデルを用いてNTのパーキンソン病に対する治療効果を検証した研究では、脳室内に高用量のNTを投与することにより筋硬直および振戦が有意に改善されることが示されている(Jolicoeur, Rivest, St. Pierre & Drumheller, 1991)。この疾患に関しても、小分子量のNT誘導体が治療薬として応用できる可能性が示唆される。

4.3. その他の疾患

強制水泳によってラットやマウスはうつ状態を呈するようになるため、強制水泳課題はうつ病の絶望状態モデルとして抗うつ薬のスクリーニングテストに多用される。ラットの腹側被蓋野にNTを投与したところ、運動賦活効果とは独立して強制水泳によるうつ状態が有意に改善されたという報告がある。NTによる中脳辺縁系の賦活が抗うつ効果を生じさせた可能性が示唆される(Cervo, Rossi, Tatarczynska & Samanin, 1992)。

新生仔期に6-OHDAによって脳内DA系を損傷されたラットでは、新奇刺激に対する慣れの低下や多動症といった行動障害が生じるため、注意欠陥・多動性障害(attention-deficit/hyperactivity disorder; ADHD)の動物モデルとして扱われることがある(高砂・岩崎; 1987)。新生仔期6-OHDA処置ラットにおいては、全脳にわたるDAの重篤な涸渇に伴いNT含量の有意な低下が中脳領域において認められる(Luthman, Brodin, Sundstrom & Wiehager, 1990)。ADHDとNTの関連は現在のところ明確ではないが、DA系の機能不全に伴う二次的なNT系の調節作用の低下、あるいは補償的増大が新生仔期6-OHDA処置ラットのADHD様の行動障害と関連している可能性も考えられる(池上, 1998)。

5. まとめ

NTは1973年に発見され、近年になってようやく脳内におけるその作用が解明されつつある神経ペプチドである。NTは脳内において神経伝達物質ある

いは神経調節因子として作用していると考えられており、その研究の焦点は脳内DA系との相互作用に当てられている。側坐核や線条体では、NTはDA系神経伝達を遮断するような神経遮断薬様の機能を担っていると考えられる。一方、黒質緻密体や腹側被蓋野ではDA細胞体の発火を調節することにより、DA系神経伝達を促進するような機能を担っている。このようなNTの調節作用によって、運動行動や正の強化子に動機づけられる行動が修飾されることが知られるようになってきた。しかしながら、脳内におけるNTの機能は、生化学的側面においても行動学的側面においても未知の点が残されており、現在では推測にとどまる部分も多い。NTのDA系に対する調節作用は、精神分裂病、パーキンソン病などの脳内DA系の機能異常に起因すると思われる疾患に関連をもつことが示唆されており、脳内DA系とNTの相互作用に関する基礎研究は、今後治療や臨床面からも要請されていくと思われる。

引用文献

- Akunne H. C., Darling, S., Zoski, K., Seffler, A. M., He, J. X., Sawyer, T. K., Pugsley, T. A & Cody, W. L. 1996 Functional activity of new C-terminal cyclic-neurotensin fragment analogs. *Neuropeptides*, **30**, 213-218.
- Alter, C. A. & Hauser, K. 1987 Topography of substantia nigra innervation by D1 receptor-containing striatal neurons. *Brain Research*, **410**, 1-11.
- Angulo, J. A. & McEwen, B. S. 1994 Molecular aspects of neuropeptide regulation and function in the corpus striatum and nucleus accumbens. *Brain Research Reviews*, **19**, 1-28.
- Bouthenet, M. L., Martres, M. P., Sales, N. & Schwartz, J. C. 1987 A detailed mapping of dopamine D-2 receptors in rat central nervous system by autoradiography with [¹²⁵I] iodospiperide. *Neuroscience*, **20**, 117-155.
- Breslin, N. A., Suddath, R. L., Bissette, G., Nemeroff, C. B., Lowrimore, P. & Weinberger D. R. 1994 CSF concentrations of neurotensin in schizophrenia: an investigation of clinical and biochemical correlates. *Schizophrenia Research*, **12**, 35-41.
- Burgevin, M. C., Castel, M. N., Quarteronet, D., Chevet, T. & Laduron, P. M. 1992 Neurotensin increases tyrosine hydroxylase messenger RNA-positive neurons in substantia nigra after retrograde axonal transport. *Neuroscience*, **49**, 627-633.
- Cadet, J. L., Kujirai, K. & Przedborski, S. 1991 Bilateral modulation of [³H] neurotensin binding by unilateral intrastriatal 6-hydroxydopamine injections: evidence from a receptor autoradiographic study. *Brain Research*, **564**, 37-44.
- Carraway, R. & Leeman, S. E. 1973 The isolation of a new hypothalamic peptide, neurotensin, from bovine hypothalami. *Journal of Biological Chemistry*, **250**, 1907-1911.
- Castel, M. N., Malgouris, C., Blanchard, J. C. & Laduron, P. M. 1990 Retrograde axonal transport of neurotensin in the dopaminergic nigrostriatal pathway in the rat. *Neuroscience*, **36**, 425-430.
- Cervo, L., Rossi, C., Tatarczynska, E. & Samanin, R. 1992 Antidepressant-like effect of neurotensin administered in the ventral tegmental area in the forced swimming test. *Psychopharmacology*, **109**, 369-72.
- Chalon, P., Vita, N., Kaghad, N., Guillemot, M., Bonnin, J., Delpech, B., Le Fur, G., Ferrara, P. & Caput, D. 1996 Molecular cloning of a levocabastine-sensitive neurotensin binding site. *FEBS Letters*, **386**, 91-94.
- Chabry, J., Gaudriault, G., Vincent, J. P. & Mazella, J. 1993 Implication of various forms of neurotensin receptors in the mechanism of internalization of neurotensin in cerebral neurons. *Journal of Biological Chemistry*, **268**, 17138-17144.
- Delle Donne, K. T., Sesack, S. R. & Pickel, V. M. 1996 Ultrastructural immunocytochemical localization of neurotensin and the dopamine D2 receptor in the rat nucleus accumbens. *Journal of Comparative Neurology*, **371**, 552-566.
- Dobner, P. R., Barber, D. L., Villa-Komaroff, L. & McKiernan, C. 1987 Cloning and sequence analysis of cDNA for the canine neurotensin/neuromedin N precursor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **84**, 3516-3520.
- Deutch, A. Y. & Cameron, D. S. 1992 Pharmacological characterization of dopamine systems in the nucleus accumbens core and shell. *Neuroscience*, **46**, 49-56.
- Deutch, A. Y. & Zahm, D. S. 1992 The current

- status of neurotensin-dopamine interactions: Issues and speculations. *Annals New York Academy of Sciences*, **668**, 232-252.
- Eggerman, K. W. & Zahm, D. S. 1988 Numbers of neurotensin-immunoreactive neurons selectively increased in rat ventral striatum following acute haloperidol administration. *Neuropeptides*, **11**, 125-132.
- Ervin, G. N., Birkemo, L. S., Nemenoff, C. B. & Prange, A. J. Jr. 1981 Neurotensin blocks certain amphetamine-induced behaviours. *Nature*, **291**, 73-76.
- Farkas, R. H., Chien, P. Y., Nakajima, S. & Nakajima, Y. 1997 Neurotensin and dopamine D2 activation oppositely regulate the same K⁺ conductance in rat midbrain dopaminergic neurons. *Neuroscience Letters*, **231**, 21-24.
- Feifel, D., Minor, K. L., Dulawa, S. & Swerdlow, N. R. 1997 The effects of intra-accumbens neurotensin on sensorimotor gating. *Brain Research*, **760**, 80-84.
- Fuxe, K., Von Euler, G., Aganati, L. F., Merlo Pich, E., O'Connor, W. T., Tanganelli, S., Li, X. M., Tinner, B., Cintra, A., Carani, C. & Benfenati, F. 1992 Intramembrane interaction between neurotensin receptors and dopamine D2 receptors as a major mechanism for the neuroleptic-like action of neurotensin. *Annals New York Academy of Sciences*, **668**, 186-204.
- German, D. C. & Bowden, D. M. 1974 Catecholamine systems as the neural substrate for intracranial self-stimulation: A hypothesis. *Brain Research*, **73**, 381-419.
- Gerlach, J., Koppelhus, P., Helweg, E., Monrad, A. 1975 Clozapine and haloperidol in a single-blind cross-over trial: therapeutic and biochemical aspects in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **50**, 410-414.
- Glimcher, P. W., Giovino, A. A. & Hoebel, B. G. 1987 Neurotensin self-injection in the ventral tegmental area. *Brain Reserach*, **403**, 147-150.
- Glimcher, P. W., Margolin, D. H., Giovino, A. A. & Hoebel, B. G. 1984 Neurotensin: A new reward peptide. *Brain Reserach*, **291**, 119-124.
- Heidbreder, C., Gewiss, M., Mot, B. D., Mertens, I. & Witte, P. D. 1992 Balance of glutamate and dopamine in the nucleus accumbens modulates self-stimulation behavior after injection of cholecystokinin and neurotensin in the rat brain. *Peptides*, **13**, 441-449.
- Heimer, L., Zahm, D. S., Churchill, L., Kalivas, P. W. & Wohltmann, C. 1991 Specificity in the projection patterns of accumbal core and shell. *Neuroscience*, **41**, 89-126.
- Hökfelt, T., Everitt, B. J., Theodorsson-Norheim, E. & Goldstein, M. 1984 Occurrence of neurotensin-like immunoreactivity in subpopulations of hypothalamic, mesencephalic, and medullary catecholamine neurons. *Journal of Comparative Neurology*, **222**, 543-559.
- 池上将永 1998 新生仔期脳内ドーパミン系損傷ラットの報酬系機能に及ぼすニューロテンシンの効果. 筑波大学心理学研究科修士論文.
- Jennes, L., Stumpf, W. E. & Kalivas, P. W. 1982 Neurotensin: topographical distribution in rat brain by immunohistochemistry. *Journal of Comparative Neurology*, **210**, 211-224.
- Jolicœur, F. B., Rivest, R., St. Pierre, S. & Drumheller, A. 1991 Antiparkinson-like effects of neurotensin in 6-hydroxydopamine lesioned rats. *Brain Research*, **538**, 187-192.
- Kalivas, P. W. & Duffy, P. 1990 Effect of acute and daily neurotensin and enkephalin treatments on extracellular dopamine in the nucleus accumbens. *Journal of Neuroscience*, **10**, 2940-2949.
- Kalivas, P. W., Nemeroff, C. B. & Prange, A. J. Jr. 1981 Increase in spontaneous motor activity following infusion of neurotensin into the ventral tegmental area. *Brain Research*, **229**, 525-529.
- Kalivas, P. W., Nemeroff, C. B. & Prange, A. J. Jr. 1984 Neurotensin microinjection into the nucleus accumbens antagonizes dopamine-induced increase in locomotion and rearing. *Neuroscience*, **11**, 919-930.
- Kelley, A. E. & Cardor, M. 1988 Behavioral evidence for differential neuropeptide modulation of the mesolimbic dopamine system. *Annals New York Academy of Sciences*, **537**, 415-434.
- Kelley, A. E. & Cardor, M., Stinus, L., Le Moal, M. 1989 Neurotensin, substance P, neurokinin- α , and enkephalin: injection into ventral tegmental area in the rat produces differential effects on operant responding. *Psychopharmacology*, **97**, 243-252.
- Kelly, P. H., Seviour, P. & Iversen, S. D. 1976 Amphetamine and apomorphine responses in the rat

- following 6-OHDA lesions of the nucleus accumbens septi and corpus striatum. *Brain Research*, **94**, 507-522.
- Kislauskis, E., Bullock, B., McNeil, S. & Dobner, P. R. 1988 The rat gene encoding neurotensin and neuromedin N. Structure, tissue-specific expression, and evolution of exon sequences. *Journal of Biological Chemistry*, **263**, 4963-4968.
- Koob, G. F., Stinus, L. & Moal, M. L. 1981 Hyperactivity and hypoactivity produced by lesions to mesolimbic dopamine system. *Behavioral Brain Research*, **3**, 341-359.
- Kuczenski, R. & Segal, D. 1989 Concomitant characterization of behavioral and striatal neurotransmitter response to amphetamine using *in vivo* microdialysis. *Journal of Neuroscience*, **9**, 2051-2065.
- Kuczenski, R. & Segal, D. 1990 *In vivo* measures of monoamines during amphetamine-induced behaviors in rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, **14**, 37-50.
- Laitinen, K., Crawley, J. N., Mefford, I. N. & Ph. De Witte. 1990 Neurotensin and cholecystokinin microinjected into the ventral tegmental area modulate microdialysate concentrations of dopamine and metabolites in the posterior nucleus accumbens. *Brain Research*, **523**, 342-346.
- Luthman, J., Brodin, E., Sundstrom, E. & Wiehager, B. 1990 Studies on the brain monoamine and neuropeptide systems after neonatal intracerebroventricular 6-hydroxydopamine treatment. *International Journal of Developmental Neuroscience*, **8**, 549-560.
- Mai, J. K., Triepel, J. & Metz, J. 1987 Neurotensin in the human brain. *Neuroscience*, **22**, 499-524.
- Manberg, P. J., Youngblood, W. W., Nemeroff, C. B., Rossor, M. N., Iversen, L. L., Prange, A. J. Jr. & Kizer, J.S. 1982 Regional distribution of neurotensin in human brain. *Journal of Neurochemistry*, **38**, 1777-1780.
- Merchant, K. M., Dobner, P. R. & Dorsa, D. M. 1992 Differential effects of haloperidol and clozapine on neurotensin gene transcription in rat neostriatum. *Journal of Neuroscience*, **12**, 652-663.
- Nakahara, D., Ozaki, N., Kapoor, V. & Nagatsu, T. 1989 The effect of uptake inhibition on dopamine release from the nucleus accumbens of rats during self-stimulation of the medial forebrain bundle: a microdialysis study. *Neuroscience Letters*, **104**, 136-140.
- Napier, T. C., Gay, D. A., Hulebak, K. L. & Breese, G. R. 1985 Behavioral and biochemical assessment of time-related changes in globus pallidus and striatal dopamine induced by intranigraly administered neurotensin. *Peptides*, **6**, 1057-1068.
- Nemenoff, C. B. 1980 Neurotensin: Perchance an endogenous neuroleptic? *Biological Psychiatry*, **15**, 283-302.
- Nemenoff, C. B., Luttinger, D., Hernandez, D. E., Mailman, R. B., Manson, G. A., Davis, S. D., Widerlöv, E., Fraye, G. D., Kilts, C. A., Beaumont, K., Breese, G. R. & Prange, A. J. Jr. 1983 Interactions of neurotensin with brain dopamine system: Biochemical and behavioural studies. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **225**, 337-345.
- Nouel, D., Faure, M. P., St. Pierre, J. A., Alonso, R., Quirion, R. & Beaudet, A. 1997 Differential binding profile and internalization process of neurotensin via neuronal and glial receptors. *Journal of Neuroscience*, **17**, 1795-1803.
- Palacios, J. M. & Kuhar, M. J. 1981 Neurotensin receptors are located on dopamine-containing neurons in rat midbrain. *Nature*, **294**, 587-589.
- Quirion, R., Gaudreau, P., St. Pierre, S., Rioux, F. & Pert, C. 1982 Autoradiographic distribution of neurotensin receptors in rat brain: visualization by tritium-sensitive film. *Peptides*, **3**, 757-763.
- Rivest, R., Jolicoeur, F. B. & Marsden, C. A. 1991 Neurotensin causes a greater increase in the metabolism of dopamine in the accumbens than in the striatum *in vivo*. *Neuropharmacology*, **30**, 25-33.
- Robledo, P., Maldonado, R. & Koob, G. 1993 Neurotensin injected into the nucleus accumbens blocks the psychostimulant effects of cocaine but does not attenuate cocaine self-administration in the rat. *Brain Research*, **622**, 105-112.
- Rompré, P. P., Baucó, P. & Gratton, A. 1992 Facilitation of brain stimulation reward by mesencephalic injections of neurotensin-(1-13). *European Journal of Pharmacology*, **211**, 295-303.
- Santucci, V., Guedet, C., Steinberg, R., Le Fur, G. & Soubrie, P. 1997 Involvement of cortical neurotensin in the regulation of rat meso-cortico-limbic dopamine neurons: Evidence from changes in the number of spontaneously active A10 cells after neurotensin receptor blockade.

- Synapse*, **26**, 370-380.
- Schotte, A. & Leysen, J. E. 1989 Autoradiographic evidence for the localization of high affinity neurotensin binding sites on dopaminergic nerve terminals in the nigrostriatal and mesolimbic pathways in rat brain. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, **2**, 253-257.
- Schotte, A., Leysen, J. E. & Laduron, P. M. 1986 Evidence for a displaceable non-specific [3 H] neurotensin binding site in rat brain. *Naunyn-Schmiedberg's Archives Pharmacology*, **333**, 400-405.
- Schotte, A., Rostene, W. & Laduron, P. M. 1988 Different subcellular localization of neurotensin-receptor and neurotensin-acceptor sites in the rat brain dopaminergic system. *Journal of Neurochemistry*, **50**, 1026-1031.
- Self, D. W. & Stein, L. 1992 Receptor subtypes in opioid and stimulant reward. *Pharmacology & Toxicology*, **70**, 87-94.
- Seutin, V., Massotte, L. & Dresse, A. 1989 Electrophysiological effects of neurotensin on dopaminergic neurons of the ventral tegmental area of the rat in vitro. *Neuropharmacology*, **28**, 949-954.
- Sharma, R. P., Janicak, P. G., Bissette, G., Nemeroff, C. B. 1997 CSF neurotensin concentrations and antipsychotic treatment in schizophrenia and schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry*, **154**, 1019-21.
- Shi, W. X. & Bunney, B. S. 1991 Neurotensin modulates autoreceptor mediated dopamine effects on midbrain dopamine cell activity. *Brain Research*, **543**, 315-321.
- Snijders, R., Kramarcy, N. R., Hurd, R. W., Nemeroff, C. B. & Dunn, A. J. 1982 Neurotensin induces catalepsy in mice. *Neuropharmacology*, **21**, 465-468.
- Steinberg, R., Brun, P., Fournier, M., Souilhac, J., Rodier, D., Mons, G., Terranova, J. P., Le Fur, G. & Soubrie, P. 1994 SR 48692, a non-peptide neurotensin receptor antagonist differentially affects neurotensin-induced behaviour and changes in dopaminergic transmission. *Neuroscience*, **59**, 921-929.
- 高砂美樹・岩崎庸男 1987 新生仔期6-hydroxydopamine 脳内投与ラットの行動に関する研究の動向. 筑波大学心理学研究, **9**, 45-55.
- Tanaka, K., Masu, M. & Nakanishi, S. 1990 Structure and functional expression of the cloned rat neurotensin receptor. *Neuron*, **4**, 847-854.
- Uhl, G. R., Hackney, G. O., Torchia, M., Stranov, V., Tourtellotte, W. W., Whitehouse, P. J., Tran, V. & Strittmatter, S. 1986 Parkinson's disease: nigral receptor changes support peptidergic role in nigrostriatal modulation. *Annals of Neurology*, **20**, 194-203.
- Uhl, G. R., Whitehouse, P. J., Price, D. L., Tourtellotte, W. W. & Kuhar, M. J. 1984 Parkinson's disease: depletion of substantia nigra neurotensin receptors. *Brain Research*, **308**, 186-190.
- Von Euler, G. 1991 Biochemical characterization of the intramembrane interaction between neurotensin and dopamine D-2 receptors in the rat brain. *Brain Research*, **531**, 253-262.
- Von Euler, G., Meister, B., Hökfelt, T., Eneroth, P. & Fuxe, K. 1990 Intraventricular injection of neurotensin reduces dopamine D2 agonist binding in rat forebrain and intermediate lobe of the pituitary gland. Relationship to serum hormone levels and nerve terminal coexistence. *Brain Research*, **531**, 253-262.
- Wagstaff, J. D., Bush, L. G., Gibb, J. W. & Hanson, G. R. 1994 Endogenous neurotensin antagonize methamphetamine-enhanced dopaminergic activity. *Brain Research*, **665**, 237-244.
- Woulfe, J. & Beaudet, A. 1989 Immunocytochemical evidence for direct connection between neurotensin-containing axons and dopaminergic neurons in the rat ventral midbrain tegmentum. *Brain Research*, **479**, 402-406.
- Zahm, D. S. 1992 Subsets of neurotensin-immunoreactive neurons revealed following antagonism of the dopamine-mediated suppression of neurotensin immunoreactivity in the rat striatum. *Neuroscience*, **46**, 335-350.
- Zahm, D. S. & Johnson, S. N. 1989 Asymmetrical distribution of neurotensin immunoreactivity following unilateral injection of 6-hydroxydopamine in rat ventral tegmental area (VTA). *Brain Research*, **483**, 301-311.