

脳内セロトニン系損傷動物の情動行動に関する研究の動向¹⁾

筑波大学大学院(博)心理学研究科 山田 郁子

筑波大学心理学系 岩崎 庸男

Emotional behavior in rats with brain serotonergic dysfunction: A review

Ikuko Yamada and Tsuneo Iwasaki (*Institute of Psychology, University of Tsukuba, Tsukuba 305, Japan*)

Antianxiety drugs have opened a new aspect of study on emotional behavior. The benzodiazepines, one of the most effective antianxiety drugs, have been widely used for experimental study as well as clinical treatment. In recent years, however, it has been found that serotonin (5-HT) plays an important role in anxiety, and anxiety level appears to be correlated with brain 5-HT level. A selective serotonergic neurotoxin (5,7-dihydroxytryptamine: 5,7-DHT) has been employed to induce selective depletion of 5-HT in brain. Intracranial injection of 5,7-DHT is reported to show an antianxiety effect on many anxiety tests. In contrast, neonatal 5,7-DHT treatment increased anxiety level. The reason for the opposite effects of 5,7-DHT depending on the time of treatment remains to be clarified.

Key words: anxiety, antianxiety drug, serotonin, 5,7-dihydroxytryptamine.

情動の一つである“不安”はきわめて日常的にみられる感情であり、古くから心理学の研究対象とされてきた。ヒトを対象とした生理心理学では、不安はその生理的な側面、たとえば皮膚、血管、呼吸、消化機能、内分泌機能などの変化をとらえる試みがなされてきた。一方動物実験では、不安に伴って生ずる中枢神経系の生化学的側面に関する研究が続けられており、今世紀の中葉に抗不安薬が登場したことにより生理心理学の分野での情動行動の研究に新しい側面が開かれた。

本稿では、抗不安薬と serotonin (5-HT) 神経系、そして5-HT 性の神経毒である5,7-DHT 投与による5-HT 神経系の損傷の効果について、主に情動行動との関わりを扱った研究について概観する。さらに、

神経線維投射形成が盛んで脳がまだ未分化な状態にある新生仔期のラットに5,7-DHT を投与した際の、行動的・生理的影響についても言及する。

1 抗不安薬

1-1 Benzodiazepine 系の抗不安薬

抗不安薬として最初に登場したのは meprobamate であった。これは筋弛緩薬から合成されたもので、日本で発売されるようになったのは1957年である。この meprobamate は不眠を伴う不安症状に有効であったが、身体的依存を生じたり、連用後の退薬時にせん妄状態に陥る患者がみられたため、精神科では次第に用いられなくなっていった。これに代わるものとして1955年に Sternbach が合成し、1957年に Randall が meprobamate に類似の作用を見いだした最初の benzodiazepine 系化合物である chlordiazepoxide が登場した。Chlordiazepoxide は強力な抗不安効果を持つことが明らかにされ、同時に副作用が従

1) 本研究の一部は、新エネルギー産業技術総合開発機構による提案公募型・最先端分野研究開発事業 (F-0038, 代表岩崎庸男)、および科学研究費補助金 (課題番号: 0229) の援助を受けた。

来のものより極めて少ない点が特徴とされた。引き続いて1960年代初頭にやはり benzodiazepine 系の diazepam が開発され、今日でも benzodiazepine 系薬物は抗不安薬の主流を占めている(融, 1978)。

1-2 Serotonin(5-HT)系の抗不安薬

上述したように、代表的な抗不安薬である diazepam は臨床的にすぐれた不安緩和作用を示すが、しかし依然として筋弛緩作用、傾眠作用のほか、連用による依存症が認められるため、代替薬の開発が検討されている。

最近になって脳の中隔・海馬系の5-HTが不安に関わっているということが報告され(Lippa, Coupet, Greenblatt, Klepener, & Beer, 1979; Petersen, Jensen, Honore, Braestrup, Kehr, Stephens, Wachtel, Seidelman, & Shmiechen, 1984; Potier, Carvalho, Venault, Chapouthier, & Rossier, 1988; Venault, Chapouthier, Carvalho, Simiand, Morre, Dodd, & Rossier, 1986), 5-HT レセプター、特に海馬に最も多く存在するといわれている5-HT_{1A}レセプターに親和性を有する化合物が抗不安薬として探索されている(Basse-Tomusk, & Rebec, 1986; Glaser, 1988; Shimizu, Hirose, Tatsuno, Nakamura, & Katsube, 1987; Shimizu, Kasai, Hirose, Tatsuno, Tanaka, Kumasaka, & Nakamura, 1988; Taylor, Allen, & Becker, 1984). 5-HT_{1A}レセプター部分作動薬 buspirone がその代表であり、benzodiazepines 系抗不安薬の持つ副作用がないことから、選択的抗不安薬と呼ばれている。

また、5-HT拮抗薬の投与によって5-HTの神経伝達が減少すると、コンフリクト課題(Schreiber & Vry, 1993), 高架式十字迷路(Belcheva, Belcheva, Petkov, & Petkov, 1994; Kostowski, Dyr, Krzascik, Jarbe, & Archer, 1992), 防御性覆い隠し反応(Treit, Robinson, Rotzinger, & Pesold, 1993)といった不安の動物モデルにおいて抗不安効果が生じる。さらに、マイクロダイアリス法を用いた実験では、動物を高架式十字迷路上に乗せると脳内5-HTの遊離量が増加することが、ラットの海馬(File, Zangrossi, & Andrews, 1993; Wright, Upton, & Marsden, 1992)やモルモットの前頭葉(Rex, Marsden, & Fink, 1993)で報告されている。

一般的には、不安緩和効果は5-HT機能の減少と、不安惹起効果は5-HT機能の増大と相関している(Chopin & Briley, 1987; Iversen, 1984)。

2 Serotonin(5-HT)神経系

5-HTは、必須アミノ酸の1つである tryptophan

から5-hydroxytryptophan(5-HTP)を経て生合成される。生体内の全5-HTの90%は胃腸管粘膜のクロム親和性細胞に含まれ、8%が血小板に、中枢には全体のわずか1~2%が存在するにすぎない。中枢神経には組織1g当たり0.4~0.8μgの5-HTが含まれている。脳内5-HTは神経細胞内に存在し、神経終末部、細胞体のいずれにおいても合成される。脳内5-HT含有細胞は主として脳幹中央部にある縫線核に分布している。そのうち中脳、橋の細胞群は大脳皮質一辺縁系、基底核、視床下部へ、橋、延髄の細胞群は下位脳幹および脊髄へと投射している。

5-HTレセプターは現在のところ、放射性リガンド・バインディング研究によって5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, および5-HT₄の4種類にわけられ(Bradley, Engel, Feniuk, Fozard, Humphrey, Middlemiss, Mylecharane, Richardson, & Saxena, 1986), 5-HT₁レセプターはさらに薬理学的特性から5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}, 5-HT_{1D}の4タイプに分類されている(Glennon, 1987; Herrick-Davis & Titeler, 1988)。5-HTレセプターサブタイプの中でも5-HT_{1A}レセプターは情動行動、攻撃行動に関与していることが明らかにされており、特に近年不安の治療との関わりが注目されている。5-HT_{1A}レセプターの一部は縫線核ニューロンにある細胞体と樹状突起に、また一部はシナプス後部に位置することが示唆されている(田中・西塚, 1993)。

脳内5-HT系は全般的に抑制的な働きを担っていると考えられている。一般的によく知られている5-HTの作用は睡眠に関するものであろう。脳内5-HTの生合成阻害によって強い不眠が現れ、徐波睡眠および逆説睡眠が抑制される。この不眠、徐波睡眠、逆説睡眠の抑制は5-HTP投与による脳内セロトニン量の増加に伴って回復する(Jouvet, 1982)。

5-HT機能が减弱した場合、動物においては闘争行動や性行動が生じやすくなるといわれる。また、ラットを隔離飼育すると攻撃的行動が現れるが、これは5-HT投与、imipramine(抗うつ薬)の投与で抑制される。中脳縫線核5-HT神経の機能低下が攻撃行動を引き起こすと考えられている(高垣・永津, 1981)。

その他にも、体温調節、摂食行動、催吐作用などに5-HT神経系が関与していると考えられており、また近年、情動行動、なかでも“不安”において5-HTが果たす役割についての関心が高まっている。

5-HTは血液-脳関門を通過できないので、静脈注射や経口投与しても中枢作用は現れない。5-HT前駆物質を投与するか、取り込み阻害薬、分解酵素

阻害薬あるいは5-HT レセプター作動薬を投与すると中枢作用が現れる。直接、脳内あるいは脳室内へ5-HT を注入する実験方法もある(高垣・永津, 1981)。

3 5,7-dihydroxytryptamine (5,7-DHT) の生理・生化学的作用

3-1 5,7-DHT

Baumgarten, Björklund, Lachenmayer, Nobin, & Stenevi (1971) は5,6-dihydroxytryptamine (5,6-DHT) によって5-HT 神経線維が破壊され、これがセロトニン系の選択的な神経毒であることを報告した。しかしながら、この薬物の研究が進むにつれ、75 µg 以上の用量の5,6-DHT を投与すると有髄神経の非選択的な破壊が生じることが明らかになった(Baumgarten, Björklund, Holstein, & Nobin, 1972)。そのため他の dihydroxytryptamine (DHT) 誘導体の研究が行われ、その中の1つである5,7-dihydroxytryptamine (5,7-DHT) は、高用量を投与した場合にも脳内5-HT を選択的に減少させることが発見された(Baumgarten, Björklund, Lachenmayer, & Nobin, 1973; Baumgarten, Björklund, Lachenmayer, Rensch, & Rosengren, 1974)。

5,7-DHT を投与すると、5-HT だけでなく nor-adrenaline (NA) の含量が脳全体で減少するため(Baumgarten et al., 1973; Jacoby, Lytle, & Nelson, 1974), 5,7-DHT を単独で投与した場合は5-HT 神経系のみを損傷することができない。しかし、三環系抗うつ薬の一つである desmethyylimipramine (DMI) を前処置しておくと、5,7-DHT が NA 系ニューロンに取り込まれなくなるため、結果的に5-HT のみを涸渇させることができる(Breese & Cooper, 1975; Björklund, Baumgarten, & Rensch, 1975)。5,7-DHT は DMI と併用することにより5-HT の選択的神経毒として広く用いられるようになり、この薬物を用いて脳内5-HT 神経系の機能的役割を解明しようとする研究が数多くなされてきた。

3-2 成体期5,7-DHT 処置の生理・生化学的作用

成体ラットの脳室内に5,7-DHT を投与すると、脳内のはほぼ全ての部位で5-HT, およびその代謝物質である5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA) の含量が著しく減少し(Breese & Cooper, 1975; Briley, Chopin, & Moret, 1990; Fischette, Nock, & Renner, 1987; Shimizu, Tatsuno, Tanaka, Hirose, Araki, &

Nakamura, 1992), その後長期間にわたって5-HT 含量の回復は生じない(Breese & Cooper, 1975)。また、神経解剖学的な研究によって、成体ラットに5,7-DHT を投与すると5-HT 神経終末が著しく損傷されるが、細胞体は無傷のままである(Baumgarten et al., 1974; Baumgarten, Klemm, Sievers, & Schlossberger, 1982)。In vitro 実験では、5,7-DHT は5-HT の取り込みと競合するので、5-HT の減少は5,7-DHT が5-HT 線維に特異的に取り込まれ、5-HT 神経終末を破壊するために生じると考えられる。しかしながら5-HT の取り込み阻害薬である L-110140 を前処置しても5-HT の涸渇が防げないという報告もある(Breese & Cooper, 1975)。

3-3 新生仔期5,7-DHT 処置の生理・生化学的作用

新生仔期と成体期の5,7-DHT に対する神経化学的反応の違いは著しい。5,7-DHT 処置を成体期に受けたラットでは神経終末の損傷が中心で細胞体はほとんど無傷であるのに対して、新生仔期に5,7-DHT を投与された場合は重篤な5-HT 細胞死がみられ(Breese, Vogel, & Mueller, 1978), 長期間にわたる5-HT の涸渇と、神経終末部と細胞体の損傷が生じる(Towle, Breese, Mueller, Coyle, & Lauder, 1984)。また、新生仔期5,7-DHT 投与による5-HT の減少は投与後300日以上をすぎても回復しないという報告(Breese, Vogel, & Mueller, 1978)があり、この5-HT 減少は永続的なものだと考えられる。

新生仔期5,7-DHT 処置によって、5-HT 神経終末と細胞体における5-HT 量の顕著な減少が生じたことを報告している研究は多い(Baumgarten et al., 1973; Breese, Vogel, & Mueller, 1978; Lytle, Jacoby, Nelson, & Baumgarten, 1975; Towle et al., 1984)。成体期投与と新生仔期投与を比較すると、新生仔期ラットのほうが5,7-DHT の5-HT 涸渇作用に対する感受性が高く(Baumgarten et al., 1973; Breese & Cooper, 1975; Breese, Vogel, & Mueller, 1978; Park, Stone, Baker, Wessel, Kim, Towel, & Joh, 1993), 同じ用量(50 µg)の5,7-DHT を投与した場合でも成体期よりも新生仔期のほうが、また同じ新生仔期でも5日齢時よりも1日齢時のほうが、より重篤な5-HT 量の減少が生じる(Breese, Vogel, & Mueller, 1978)。しかし一方で、細胞体の近傍の5-HT 神経終末での5-HT レベルの上昇を報告しているものもある(Ponzio & Jonsson, 1978; Sachs & Jonsson, 1975)。

投与部位によっても5,7-DHT の効果には差がみられ、大槽内投与では脳のはほぼ全ての部位で5-HT

含量が著しく減少する (Breese, Vogel, & Mueller, 1978). これに対し側脳室内に150 μ g の5,7-DHTを新生仔期に投与されたラットでは, 脳のほとんどの部位で5-HT含量が減少したにも関わらず, 視床下部と脳幹では5-HT量の減少が生じない (Erinoff & Snodgrass, 1986).

5,7-DHTは血液脳関門を通過できないため, 成体ラットでは末梢投与は何の中枢作用も持たないが, 新生仔期 (特に生後7日以内) に末梢投与すると, 血液脳関門が十分発達していないために脳内の5-HTを減少させることができる (Pranzatelli, Huang, Dollison, & Stanley, 1989).

3-4 セロトニン・シンドローム

5-HTの前駆物質である5-hydroxytryptophan (5-HTP)をラットに投与すると, 痙攣, 震顫, 筋硬直, 異常姿勢, 異常運動などによって特徴づけられる行動的症候群が生じる. これは中枢5-HTレセプターの賦活により生じると考えられているため, セロトニン・シンドロームと呼ばれている.

成体期に5,7-DHT投与によって5-HT神経の損傷を受けたラットでは, 5-HT作動薬の効果が増大することが報告されており (Breese & Cooper, 1975; Carli & Samanin, 1992; Kamei, Ogawa, & Kasuya, 1988), また, 統制群の1/10から1/20の用量の5-HTPによってセロトニン・シンドロームが生じるといわれている (Breese, Vogel, & Mueller, 1978; Yap & Taylor, 1983).

同様の効果は新生仔期5,7-DHT投与でも報告されており, 通常, 正常な成体ラットでは200~300mg/kg以上の用量の5-HTPを投与した場合にはじめて軽度な震顫や硬直が生じるのに対し, 新生仔期に5,7-DHT処置を受けたラットでは, 30mg/kg以下の用量で強い痙攣が生じ, 40mg/kgを越えると致死量となる (Breese, Vogel, Kuhn, Mailman, Mueller, & Schanberg, 1978; Breese, Vogel, & Mueller, 1978).

このように, 5,7-DHT投与ラットでは正常なラットに比べ非常に少ない用量でセロトニン・シンドロームが生じることから, 5-HTレセプターの機能亢進が生じているのではないかと考えられる (Pranzatelli, Dollison, & Huang, 1990).

4 5,7-DHTが情動行動に及ぼす効果

4-1 成体期5,7-DHT投与ラットの情動行動

4-1-1 コンフリクト・テスト

5,7-DHT投与によって5-HT神経系が損傷された動物について, 様々な不安モデルを用いた研究が行

われているが, 初期にはコンフリクト・モデルを用いた研究が主流であった.

コンフリクト課題の基本原理は, 報酬と罰の同時提示である. 報酬獲得のために動物が示す反応 (行動) は罰により抑制されるが, 既知の抗不安薬はこの罰による反応の抑制を解除し, 結果としてその反応は増加する. この反応の増加作用を抗コンフリクト作用と呼び, 抗コンフリクト作用とヒトにおける抗不安作用との間に高い相関があることが明らかになっている (梅津, 1995).

Geller-Seifter型のコンフリクト課題 (Geller & Seifter, 1960) では, まず報酬獲得行動を確立させ, 続いて電気ショックによる報酬獲得行動の抑制を生じさせるという2段階の手続きが用いられる. 報酬には通常餌ペレットを, また報酬獲得に必要な行動としてはレバー押し反応を用いるのが一般的である. Geller-Seifter型のコンフリクト課題は手続きが煩雑で訓練に時間もかかるため, より簡便な方法であるVogel型のコンフリクト課題が好まれる傾向がある (栗原, 1995). Vogel型のコンフリクト課題 (Vogel, Beer, & Clody, 1971) では報酬として水を, 罰として電気ショックを用いるのが基本である. 絶水により渇動因を高めた動物に水を提示し, 動物が水を飲んだときに電気ショックを与え, それにより飲水行動を抑制させる.

コンフリクト課題を用いて5,7-DHT投与ラットの“不安”を測定した研究に, Tye, Evritt, & Iversen (1977) がある. 彼らは, 5,7-DHT (4 μ g) を腹側被蓋野に投与されたラットに対してレバー押しの訓練をし, 餌と電撃を対提示するGeller-Seifter型のコンフリクト課題を行った. その結果, 電撃に対する感受性は変化していないにも関わらず, レバー押しの頻度が減少しない, つまり抗コンフリクト作用がみられたことを報告している. また, 水剥奪を受けたラットに水と電撃の対提示を行って飲水の抑制を生じさせるVogel型のコンフリクト課題でも, 5,7-DHT (550 μ g) を側脳室に投与されたラットでは飲水行動の抑制が生じず, 抗コンフリクト作用がみられている (Söderpalm & Engel, 1991, 1992).

4-1-2 高架式十字迷路

従来情動行動の測定に用いられてきたコンフリクト課題は信頼性が高いとされているが (Geller & Seifter, 1960; Vogel et al., 1971), 正の強化である報酬 (餌・水) と罰刺激 (電気ショック) という, 相反する誘因間に生じる強いコンフリクト状態に対する薬物の緩和作用, すなわち抗罰効果を指標としている. したがって, 薬物が抗不安作用以外に, 飢餓動因の亢進作用や鎮痛作用を有する場合, 検出される抗罰

効果は増幅されている可能性を考慮しなければならない。また、動物への電気刺激による葛藤状態はヒトの不安と量的には相関しているが、それを質的に同一視することに対する疑問もある。さらには動物の訓練など操作が煩雑で時間がかかるなどの欠点がある(高橋・金戸, 1995)。そのためコンフリクト課題に代わる新しい“不安”の動物モデルが模索されてきた。

そういった状況の中で、動物が示す種々の行動が電気ショック等の直接的な嫌悪刺激以外にも、環境因子によって変化することに着目し、動物の不安状態の測定に応用したのが、いわゆる ethologically based tests (EBT) と呼ばれる実験的動物モデルである (File, 1991)。EBT は、動物に絶食や絶水または電気ショック等の負荷を必要としないことから、広く抗不安薬のスクリーニングに用いられるようになった。代表的な EBT の 1 つに、高架式十字迷路がある。

ラットは開放的な場所を嫌い、壁に触れていることを好む性質がある。この性質を利用して情動行動の測定に用いられるのが、高架式十字迷路である (Pellow, Chopin, File, & Briley, 1985)。この装置は、壁に囲まれた狭い通路 (closed-arm) と、壁のない解放された通路 (open-arm) から構成されている。通常ラットは open-arm よりも closed-arm のほうを好み、抗不安薬を投与すると open-arm への進入回数や滞在時間が増え、不安惹起薬を投与すると減少することが知られている (Pellow et al., 1985; Pellow & File, 1986)。このため、“不安”を測定する指標として現在最も一般的に用いられている課題である。また“不安緩和”効果と“不安惹起”効果の両方を同じ条件下で検出できるという利点も持っている (Handley, McBlane, Critchley, & Njung'e, 1993)。

Briley et al. (1990) は成体のラットに 5,7-DHT (250 μ g) を側脳室に投与して中枢 5-HT 系の損傷を行い、損傷の 14 日後にラットを高架式十字迷路でテストした。その結果、5-HT 損傷ラットは高架式十字迷路での open-arm への進入比率が増加しており、これは“不安”レベルの減少を反映していると考えられる。テストの 24 時間後にラットを断頭して、大脳皮質と海馬の 5-HT 量を測定したところ、5-HT 量が脳皮質で 81%、海馬では 99% 減少していた。これらの結果は脳内 5-HT の機能の増減が“不安”の増減と比例しているという説と一致する。

4-2 新生仔期 5,7-DHT 投与ラットの情動行動

上述したように様々な動物モデルを用いて 5,7-DHT 投与ラットの情動行動の研究が行われて

いるが、これらの実験は全て成体期に 5,7-DHT を投与したものである。しかし、5,7-DHT による脳内 5-HT 系損傷の神経化学的效果が、前述のように新生仔期と成体期で著しく異なるのであれば、情動行動に及ぼす効果もまた大きく異なるのではないかと推測される。

山田 (1996) は新生仔期ラットの側脳室に 5,7-DHT (120 μ g) を投与して、高架式十字迷路テストを用いて情動行動の検討を行った。その結果、30 日齢時と 50 日齢時において open-arm での滞在時間と進入回数が減少し、“不安”の増加が見いだされた。これは従来の成体期投与の実験とは全く逆の結果である。しかし、この実験では、海馬や線条体、皮質といった部位では新生仔期 5,7-DHT 投与による顕著な 5-HT の減少が見られたのに対し、視床下部および延髄では逆に 5-HT が増加していた。これらの結果から、5,7-DHT の脳内 5-HT 神経系に対する作用が投与時期によって異なり、新生仔期投与と成体期投与では情動行動に対して逆の効果が生じるということが明らかにされた。

成体期 5,7-DHT 投与ラットを用いた情動行動の研究は古くから盛んに行われていたが、新生仔期 5,7-DHT 投与ラットの情動行動の研究は非常に少ないため、上述の成体期投与と新生仔期投与の全く逆の結果の原因については現時点では容易に説明はできない。この情動行動の変化と 5-HT 神経系の変化がどのように関わっているかについて、5-HT 含量の変化のほかにも 5-HT レセプターの機能などについての更なる研究が必要である。

5 まとめ

情動の一つである“不安”は心理学において古くから研究の対象とされてきたが、抗不安薬の登場によって新しい研究の側面が開かれた。抗不安薬の主流は benzodiazepine 系のものであるが、近年 5-HT 系の薬物が注目を集めている。脳内 5-HT 神経系は動物の情動行動、とくに“不安”に深く関わっている。“不安”のレベルは脳内 5-HT のレベルと相関し、5-HT 機能の増強は“不安”の惹起を、5-HT 機能の減弱は“不安”の減少を生じさせる。5-HT の神経毒である 5,7-DHT を脳内に投与すると脳内 5-HT 含量の減少が生じるが、成体期投与と新生仔期投与では損傷程度に違いがある。この 5,7-DHT 投与による成体期 5-HT 系損傷ラットは様々な動物モデルにおいて“不安”の減少を示すが、しかし新生仔期 5,7-DHT 投与の場合は、逆に“不安”の増加が生じる。新生仔期投与による視床下部と延髄の 5-HT

量増加が“不安”の増加の一因を担っているということが考えられるが、しかし新生仔期5,7-DHT投与ラットに対して情動行動の変化について検討を行ったものはほとんどないため、この点については更なる検討が望まれる。

引用文献

- Basse-Tomusk, A. & Rebec, G. V. 1986 Ipsapirone depresses neuronal activity in the dorsal raphe nucleus and the hippocampal formation. *European Journal of Pharmacology*, **130**, 141-143.
- Baumgarten, H. G., Björklund, A., Holstein, A., & Nobin, A. 1972 Chemical degeneration of indolamine axons in rat brain by 5,6-dihydroxytryptamine; an ultrastructural study. *Z. Zellforsch.*, **129**, 256-271.
- Baumgarten, H. G., Björklund, A., Lachenmayer, L., & Nobin, A. 1973 Evaluation of the effects of 5,7-dihydroxytryptamine on serotonin and catecholamine neurons in the rat CNS. *Acta Physiologia Scandinavica*, **391**, 1-19.
- Baumgarten, H. G., Björklund, A., Lachenmayer, L., Nobin, A., & Stenevi, U. 1971 Longlasting selective depletion of brain serotonin by 5,6-dihydroxytryptamine. *Acta Physiologia Scandinavica*, **373**, 1-15.
- Baumgarten, H. G., Björklund, A., Lachenmayer, L., Rensch, A., & Rosengren, E. 1974 De- and regeneration of the bulbospinal serotonin neurons in the rat following 5,6- or 5,7-dihydroxytryptamine treatment. *Cell and Tissue Research*, **152**, 271-281.
- Baumgarten, H. G., Klemm, H. P., Sievers, J., & Schlossberger, H. G. 1982 Dihydroxytryptamines as tools to study the neurobiology of serotonin. *Brain Research Bulletin*, **9**, 131-150.
- Belcheva, I., Belcheva, S., Petkov, V. V., Petkov, V. D. 1994 Hippocampal asymmetry in the behavioral responses to the 5-HT_{1A} receptor agonist 8-OH-DPAT. *Brain Research*, **640**, 223-228.
- Björklund, A., Baumgarten, H. G., & Rensch, A., 1975 5,7-Dihydroxytryptamine: improvement of its selectivity for serotonin neurons in the CNS by pretreatment with desipramine. *Journal of Neurochemistry*, **24**, 833-835.
- Bradley, P. B., Engel, G., Feniuk, W., Fozard, J. R., Humphrey, P. P. A., Middlemiss, D. N., Mylecharane, E. J., Richardson, B. P., & Saxena, P. R. 1986 Proposals for the classification and nomenclature of functional receptors for 5-hydroxytryptamine. *Neuropharmacology*, **25**, 563-576.
- Breese, G. R. & Cooper, B. R. 1975 Behavioral and biochemical interactions of 5,7-dihydroxytryptamine with various drugs when administered intracisternally to adult and developing rats. *Brain Research*, **98**, 517-527.
- Breese, G. R., Vogel, R. A., Kuhn, C. M., Mailman, R. B., Mueller, R. A., & Schanberg, S. M. 1978 Behavioral and prolactin responses to 5-hydroxytryptophan in rats treated during development with 5,7-dihydroxytryptamine. *Brain Research*, **155**, 263-275.
- Breese, G. R., Vogel, R. A., & Mueller, R. A. 1978 Biochemical and behavioral alterations in developing rats treated with 5,7-dihydroxytryptamine. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **205**, 587-595.
- Briley, M., Chopin, P., & Moret, C. 1990 Effect of serotonergic lesion on “anxious” behaviour measured in the elevated plus-maze test in the rat. *Psychopharmacology*, **101**, 187-189.
- Carli, M. & Samanin, R. 1992 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin impairs spatial learning in a water maze: role of postsynaptic 5-HT_{1A} receptors. *British Journal of Pharmacology*, **105**, 720-726.
- Chopin, P. & Briley, M. 1987 Animal models of anxiety: the effect of compounds that modify serotonergic function. *Trends in Pharmacological Sciences*, **8**, 383-388.
- Erinoff, L. & Snodgrass, S. R. 1986 Effects of adult or neonatal treatment with 6-hydroxydopamine or 5,7-dihydroxytryptamine on locomotor activity, monoamine levels, and response to caffeine. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, **24**, 1039-1045.
- File, S. E. 1991 Animal models of anxiety. In Racagni, G., Brunello, N. and Fukuda, T. (Eds) *Biological Psychiatry (Volume 2)*. Excerpta Medica, Amsterdam, London, New York and Tokyo, Pp 596-599.
- File, S. A., Zangrossi, H. Jr., & Andrews, N. 1993 Social interaction and elevated plus-maze tests: changes in release and uptake of 5-HT and GABA. *Neuropharmacology*, **32**, 217-221.

- Fischette, C. T., Nock, B., & Renner, K. 1987 Effects of 5,7-dihydroxytryptamine on serotonin₁ and serotonin₂ receptors throughout the rat central nervous system using quantitative autoradiography. *Brain Research*, **421**, 263-279.
- Geller, I. & Seifter, J. 1960 The effects of meprobamate, barbiturates, d-amphetamine and promazine on experimentally induced conflict in the rat. *Psychopharmacologia (Berlin)*, **1**, 482-492.
- Glaser, T. 1988 Ipsapirone, a potent and selective 5-HT_{1A}-receptor ligand with anxiolytic and antidepressant properties. *Drugs of Future*, **13**, 429-439.
- Glennon, R. A. 1987 Central serotonin receptors as targets for drug research. *Journal of Medicinal Chemistry*, **30**, 1-12.
- Handley, S. L., McBlane, J. W., Critchley, M. A. E., Njung'e, K. 1993 Multiple serotonin mechanisms in animal models of anxiety: environmental, emotional and cognitive factors. *Behavioural Brain Research*, **58**, 203-210.
- Herrick-Davis, K. & Titeler, M. 1988 Detection and characterization of the serotonin 5-HT_{1D} receptors in rat and human brain. *Journal of Neurochemistry*, **50**, 1624-1631.
- Iversen, S. D. 1984 5-HT and anxiety. *Neuropharmacology*, **23**, 1553-1560.
- Jacoby, J. G., Lytle, L. D., & Nelson, M. F. 1974 Long term effects of 5,7-dihydroxytryptamine on brain monoamines. *Life Sciences*, **14**, 909-919.
- Jouvet, M. 1982 Hypnogenic indolamine-dependent factors and paradoxical sleep rebound. Sleep (Ed. Koella, W. P.) S. Karger, Pp.2-18.
- Kamei, J., Ogawa, M., & Kasuya, Y. 1988 Supersensitivity of 5,7-dihydroxytryptamine-treated rats to the respiratory depressant and antitussive effects of dihydrocodeine. *European Journal of Pharmacology*, **153**, 305-308.
- Kostowski, W., Dyr, W., Krzascik, P., Jarbe, T., & Archer, T. 1992 5-Hydroxytryptamine_{1A} receptor agonists in animal models of depression and anxiety. *Pharmacology & Toxicology*, **71**, 24-30.
- 栗原久 1995 抗不安薬のスクリーニング法(1)－Geller法. *日本神経精神薬理学雑誌*, **15**, 115-123.
- Lippa, A. S., Coupet, J., Greenblatt, E. N., Klepener, C. A., & Beer, B. 1979 A synthetic non-benzodiazepine ligand for benzodiazepine receptors: A probe for investigating neuronal substrate of anxiety. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*, **11**, 99-106.
- Lytle, L. D., Jacoby, J. H., Nelson, M. F., & Baumgarten, H. G. 1975 Long-term effects of 5,7-dihydroxytryptamine administered at birth on the development of brain monoamines. *Life Sciences*, **15**, 1203-1217.
- Park, D. H., Stone, D. M., Baker, H., Wessel, T. C., Kim, K. S., Towel, A. C., & Joh, T. H. 1993 Changes in activity and mRNA for rat tryptophan hydroxylase and aromatic L-amino acid decarboxylase of brain serotonergic cell bodies and terminals following neonatal 5,7-dihydroxytryptamine. *Brain Research*, **609**, 59-66.
- Pellow, S., Chopin, P., File, S.E., & Briley, M. 1985 Validation of open/closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, **14**, 149-167.
- Pellow, S. & File, S. E. 1986 Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: a novel test of anxiety in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **24**, 525-529.
- Petersen, E. N., Jensen, L. H., Honore, T., Braestrup, C., Kehr, W., Stephens, D. N., Wachtel, H., Seidelman, D., & Shmichen, R. 1984 ZK91296, a partial agonist at benzodiazepine receptors. *Psychopharmacology*, **83**, 240-248.
- Ponzio, F. & Jonsson, G. 1978 Effects of neonatal 5,7-dihydroxytryptamine treatment on the development of serotonin neurons and their transmitter metabolism. *Dev. Neurosci.*, **1**, 80-89.
- Potier, M. C., Carvalho, L. P., Venault, P., Chapouthier, G., & Rossier, J. 1988 Demonstration of the partial agonist profiles of Ro 16-6028 and Ro 17-1812 in mice in vivo. *European Journal of Pharmacology*, **156**, 169-172.
- Pranzatelli, M. R., Dollison, A. M., & Huang, Y. 1990 The functional significance of neonatal 5,7-dihydroxytryptamine lesions in the rat: response to selective 5-HT_{1A} and 5-HT_{2,1C} agonists. *Brain Research Bulletin*, **24**, 747-753.
- Pranzatelli, M. R., Huang, Y., Dollison, A. M., & Stanley, M. 1989 Brainstem serotonergic hyperinnervation modifies behavioral supersensitivity to 5-hydroxytryptophan in the rat. *Developmental Brain Research*, **50**, 89-99.

- Rex, A., Marsden, C. A., & Fink, H. 1993 Effect of diazepam on cortical 5-HT release and behaviour in the guinea-pig on exposure to the elevated plus maze. *Psychopharmacology*, **110**, 490-496.
- Sachs, C. & Jonnson, G. 1975 5,7-dihydroxytryptamine induced changes in the postnatal development of central 5-hydroxytryptamine neurons. *Molecular Biology*, **53**, 156-164.
- Schreiber, R. & Vry, J. D. 1993 Neuronal circuits involved in the anxiolytic effects of the 5-HT_{1A} receptor agonists 8-OH-DPAT, ipsapirone and buspirone in the rat. *European Journal of Pharmacology*, **249**, 341-351.
- Shimizu, H., Hirose, A., Tatsuno, T., Nakamura, M., & Katsube, J. 1987 Pharmacological properties of SM-3997: a new anxiolytic candidate. *Japanese Journal of Pharmacology*, **45**, 493-500.
- Shimizu, H., Kasai, N., Hirose, A., Tatsuno, T., Tanaka, H., Kumasaka, Y., & Nakamura, M. 1988 Interaction of SM-3997 with serotonin receptor in rat brain. *Japanese Journal of Pharmacology*, **46**, 311-314.
- Shimizu, H., Tatsuno, T., Tanaka, H., Hirose, A., Araki, Y., & Nakamura, M. 1992 Serotonergic mechanisms in anxiolytic effect of tandspirone in the Vogel conflict test. *Japanese Journal of Pharmacology*, **59**, 105-112.
- Söderpalm, B. & Engel, J. A. 1991 Involvement of the GABA_A/benzodiazepine chloride ionophore receptor complex in the 5,7-DHT induced anticonflict effect. *Life Sciences*, **49**, 139-153.
- Söderpalm, B. & Engel, J. A. 1992 The 5,7-DHT-induced anticonflict effect is dependent on intact adrenocortical function. *Life Sciences*, **51**, 315-326.
- 高垣玄吉郎・永津俊治(編) 1981 神経伝達物質アミノ酸とアミン 講談社
- 高橋正克・金戸洋 1995 抗不安薬のスクリーニング法(6)一心理的ストレス反応を指標とした評価法. *日本神経精神薬理学雑誌*, **15**, 375-383.
- 田中千賀子・西塚泰美(編) 1993 生体における情報伝達 南江堂
- Taylor, D. P., Allen, L. E., & Becker, J. A. 1984 Changing concepts of biochemical action of the anxiolytic drug buspirone. *Drug Development Research*, **4**, 75-108.
- 融道男 1978 神経伝達作動機構と精神機能(2)情動ストレス・不安と神経伝達物質. *蛋白質・核酸・酵素*, **23**, 839-848.
- Towle, A. C., Breese, G. R., Mueller, R. A., Coyle, S., & Lauder, J. M. 1984 Early postnatal administration of 5,7-DHT: Effects on serotonergic neurons and terminals. *Brain Research*, **310**, 67-75.
- Treit, D., Robinson, A., Rotzinger, S., & Pesold, C. 1993 Anxiolytic effects of serotonergic interventions in the shock-probe burying test and the elevated plus-maze test. *Behavioural Brain Research*, **54**, 23-34.
- Tye, N. C., Evrith, B. J., Iversen, S. D. 1977 5-Hydroxytryptamine and punishment. *Nature*, **268**, 741-743.
- 梅津豊司 1995 抗不安薬のスクリーニング法(5)一マウス Vogel 法. *日本神経精神薬理学雑誌*, **15**, 305-314.
- Venault, P., Chapouthier, G., Carvalho, L. P., Simiand, J., Morre, M., Dodd, R. H., & Rossier, J. 1986 Benzodiazepine impairs and β -carboline enhances performance in learning and memory tasks. *Nature*, **321**, 864-866.
- Vogel, J. R., Beer, B., & Clody, D. E. 1971 A simple and reliable conflict procedure for testing antianxiety agents. *Psychopharmacologia*, **21**, 1-7.
- Wright, I. K., Upton, N., & Marsden, C. A. 1992 Effect of established and putative anxiolytics on extracellular 5-HT and 5-HIAA in the ventral hippocampus of rats during behaviour on the elevated X-maze. *Psychopharmacology*, **109**, 338-346.
- 山田郁子 1996 ラットの情動行動に及ぼす新生仔期セロトニン系損傷の効果. 筑波大学博士課程心理学研究科修士論文.
- Yap, C. Y. & Taylor, D. A. 1983 Involvement of 5-HT₂ receptors in the wet-dog shake behaviour induced by 5-hydroxytryptophan in the rat. *Neuropharmacology*, **22**, 801-804.

—1996. 9. 30 受稿—