

— Review for award —

抗精神病薬による錐体外路障害の発現予測と セロトニン神経に着目した回避法の検討

清水佐紀

Prediction and management of antipsychotic drug-induced extrapyramidal side effects based on serotonergic regulatory mechanisms

Saki SHIMIZU

*Department of Pharmacology, Osaka University of Pharmaceutical Sciences
4-20-1 Nasahara, Takatsuki, Osaka 569-1094, Japan.*

(Received October 31, 2018; Accepted December 12, 2018)

Abstract Antipsychotic drugs are widely used not only for schizophrenia, but also for mood disorders (e.g., depression and bipolar disorder) and the behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD). We previously studied the serotonergic regulatory mechanisms underlying the antipsychotic-induced extrapyramidal side effects (EPS) and demonstrated that 5-HT_{1A}, 5-HT₂, 5-HT₃ and 5-HT₆ receptors are implicated in the EPS induction associated with the antipsychotic treatment. In this article, we summarized the effects of antidepressants, mood-stabilizing drugs or anti-Alzheimer drugs, on antipsychotic-induced EPS and discussed their pharmacodynamic interactions in the treatment of mood disorders or BPSD. In addition, the effects of serotonergic agents on the EPS drug interaction were also reviewed. Among antidepressants agents, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), fluoxetine and paroxetine, and the tricyclic antidepressants (TCA) clomipramine significantly potentiated antipsychotic (haloperidol)-induced bradykinesia in a synergistic manner. In contrast, the noradrenergic and specific serotonergic antidepressant (NaSSA) mirtazapine and mianserin, which possess α_2 , 5-HT₂ and 5-HT₃ blocking activities, attenuated haloperidol-induced EPS. Neither treatment with lithium, sodium valproate nor carbamazepine potentiated haloperidol-induced bradykinesia. Among anti-Alzheimer drugs, cholinesterase inhibitors (ChEIs), donepezil and galantamine dose-dependently augmented haloperidol-induced bradykinesia. However, a NMDA blocker memantine alleviated haloperidol-induced bradykinesia. Furthermore, 5-HT_{1A} agonist (\pm)-8-OH-DPAT, 5-HT₂ antagonist ritanserin, 5-HT₆ antagonist SB-258558 significantly improved the EPS potentiation by fluoxetine or galantamine. The present results give a caution for the antipsychotic use in combination with SSRIs or ChEIs in inducing EPS. In addition, second generation antipsychotics, which can stimulate 5-HT_{1A} receptors or antagonize 5-HT₂ and 5-HT₆ receptors, seem to be favorable as an adjunctive therapy for mood disorders or BPSD.

Key words — Extrapyramidal side effects (EPS), Antipsychotic drugs, Antidepressants, Mood-stabilizing drugs, Anti-Alzheimer drugs, Serotonin (5-HT) receptor

1. はじめに

錐体外路系運動障害（錐体外路障害）は、ドパミン神経変性疾患であるパーキンソン病の中核症状であるとともに、多くの抗精神病薬の副作用と

して頻繁に認められる不随意運動の機能障害である^{1,4)}。主な症状としては、無動、動作緩慢（ブラジキネジア）、筋固縮、振戦および姿勢反射障害などが現れる^{1,4)}。古くから、錐体外路障害は、黒質－線条体ドパミン神経系の障害により誘発さ

本総説は、平成30年度大阪薬科大学学長特別表彰を記念して記述したものである。

e-mail: s.shimizu@gly.oups.ac.jp

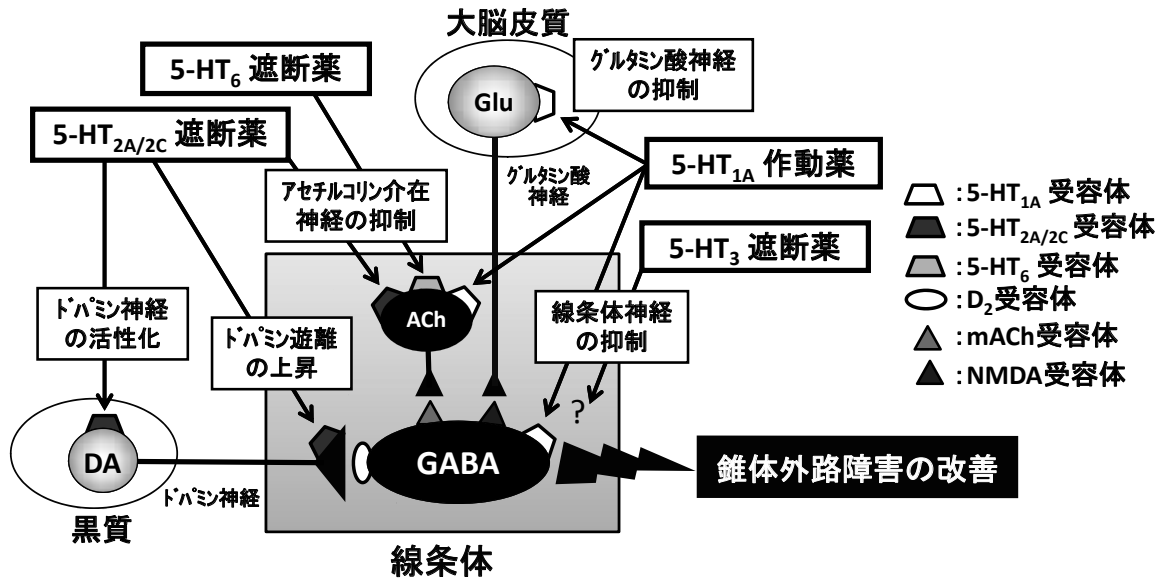


図 1. セロトニン (5-HT) 神経系を介した錐体外路障害の改善機構

れることが知られ⁵⁾, 抗精神病薬による錐体外路障害は, 線条体ドパミン D_2 受容体の遮断効果に起因すると考えられてきた⁶⁾. しかし, 近年では, 中枢セロトニン (5-HT) 神経系もその発現調節に重要な役割を担っていることが示されており, 各種 5-HT 受容体サブタイプに作用する薬物が第二世代の抗精神病薬 (risperidone, olanzapine など) として数多く開発されている⁷⁻¹²⁾.

脳内 5-HT 神経は橋・延髄の縫線核に細胞体を有しており, その軸索を様々な脳部位へ投射することにより, ヒトの精神機能や運動機能の調節に重要な役割を果たしている¹³⁻¹⁵⁾. 5-HT 神経伝達を司る受容体は, そのシグナル伝達系の違いにより 5-HT₁ から 5-HT₇ の 7 つのファミリーに大別され, さらに 14 種のサブタイプに分類されている¹³⁻¹⁵⁾. 我々はこれまで, 抗精神病薬による錐体外路障害の発現調節における 5-HT 受容体の役割について, その機能を解析してきた. 5-HT_{1A} 受容体に関しては, 5-HT 神経投射先の後シナプス性 5-HT_{1A} 受容体の活性化を介して錐体外路障害を改善することを明らかにしてきた (図 1). 5-HT_{1A} 受容体作動薬の改善作用メカニズムは, ①線条体中型有棘神経の抑制, ②線条体 GABA 介在神経を介するドパミン神経終末からのドパミン遊離促進, ③大脳皮質-線条体グルタミン酸神経の抑制, の三つ

の機構が関与していることを示してきた¹⁶⁻²⁰⁾. また, 5-HT 神経促進薬である 5-hydroxytryptophan による錐体外路障害の増悪に対して, 5-HT₂, 5-HT₃ および 5-HT₆ 受容体の遮断効果が改善作用を示すことを見だし, 5-HT_{1A}, 5-HT₂, 5-HT₃ および 5-HT₆ 受容体が錐体外路障害の発現調節に重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた²¹⁻²³⁾ (図 1). これら 5-HT 受容体サブタイプの錐体外路障害調節機能は, 第二世代抗精神病薬が有する非定型性 (錐体外路系副作用の低減) の中心的な作用機序ともなっている.

一方, 第二世代の抗精神病薬は, 気分障害 (うつ病や双極性障害) や認知症 (アルツハイマー病) の治療の場でも使用されるようになってきた²⁴⁻²⁷⁾ (図 2). 特に, 非定型抗精神病薬は双極性障害患者のうつ症状および躁症状の治療に繁用されており, 気分安定薬とともに第一選択薬となりつつある. さらに, 抗精神病薬は認知症の随伴症状である行動心理学的症候 (精神運動興奮) の治療にも広く使用されており, 抗精神病薬が統合失調症以外の精神疾患に対して使用される機会が増加している²⁸⁻³⁰⁾ (図 2). しかし, 抗精神病薬とこれら薬物 (気分障害およびアルツハイマー病治療薬) との併用時における安全性や相互作用については, 未だ十分な検討がなされていないのが現状

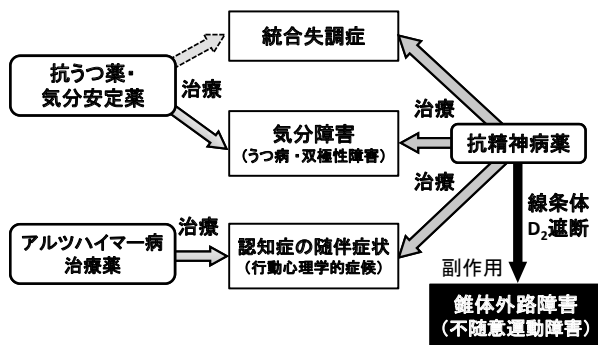


図 2. 気分障害およびアルツハイマー病治療における抗精神病薬の併用療法

である。特に、錐体外路系運動障害は患者生活の QOL (quality of life) を著しく低下させる重篤な副作用であることから、その副作用発現予測と回避法の検討は非常に重要な検討課題であると考えられる。

本稿では、抗精神病薬を気分障害治療薬あるいはアルツハイマー病治療薬と併用した際の錐体外路障害の発現予測に関して、最近実施した研究成果を紹介し、これら薬物併用時の錐体外路系副作用の回避法および適切な薬剤選択法について考察する。

2. 気分障害治療における抗精神病薬による錐体外路障害発現の相互作用

1) ブラジキネジア発現における気分障害治療薬と抗精神病薬の相互作用評価

近年、抗精神病薬は統合失調症や気分障害の治療に使用され、抗うつ薬や気分安定薬と併用される機会が増加している²⁴⁻²⁷⁾。本章では、これらの薬物併用時における錐体外路障害発現の相互作用について評価する目的で、各種評価系を用いた行動薬理学的評価について紹介する。我々は、錐体外路障害のなかでもブラジキネジア（動作緩慢）に着目し、ブラジキネジアの特異的な評価系であるマウス pole-test 法を用いた評価を行ってきた。Pole-test では、マウスを垂直に立てた pole の先端に上向きに置き、動物が下向きに回転するまでに要する時間を回転時間 Tturn, pole を床ま

で降下するまでに要する時間を降下時間 Ttotal として測定した³¹⁾。評価には、抗精神病薬として haloperidol を用いた。抗うつ薬としては、5-HT 再取り込み阻害作用を有する抗うつ薬 (selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) および三環系抗うつ薬)、四環系抗うつ薬 (Noradrenergic specific serotonergic antidepressant (NaSSA))、さらに各種気分安定薬を用いた。

はじめに、5-HT 再取り込み阻害作用を有する SSRI 系抗うつ薬の fluoxetine および paroxetine、三環系抗うつ薬の clomipramine と haloperidol の併用におけるブラジキネジア評価を行った。Fluoxetine を haloperidol と併用した結果、fluoxetine は haloperidol によるブラジキネジアの発現を用量依存的かつ相乗的に増強した (図 3A)。また、paroxetine および clomipramine においても同様に、haloperidol によるブラジキネジアの発現を相乗的かつ顕著に増悪することが確認された。一方で、fluoxetine, paroxetine および clomipramine はいずれも、haloperidol との併用投与で使用した用量を単独で用いた場合は、錐体外路障害を誘発しないことが示された。

次に、四環系抗うつ薬 (NaSSA) である mirtazapine および mianserin を haloperidol と併用したが、これら薬物では錐体外路障害の増強は観察されなかった。そこで、単独でブラジキネジアを発現する高用量の haloperidol と mirtazapine

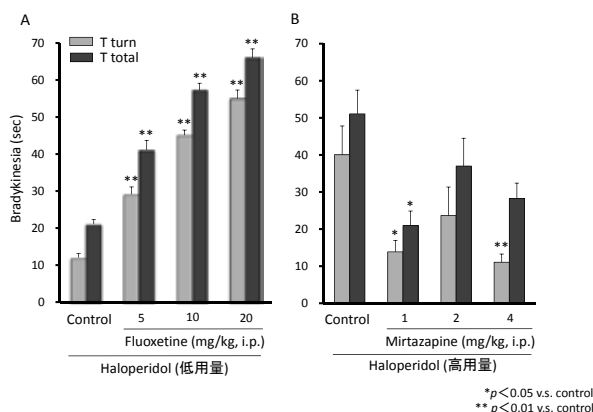


図 3. Fluoxetine (A) あるいは mirtazapine (B) と haloperidol の併用による錐体外路障害発現への影響

を併用した結果, haloperidol 誘発ブラジキネジアは有意に改善した (図 3B). また, 高用量の haloperidol と mianserin を併用した場合も同様に, haloperidol 誘発ブラジキネジアの有意な改善作用が認められた.

さらに, 気分安定薬である lithium, valproate および carbamazepine をそれぞれ haloperidol と併用したが, これら薬物はいずれも錐体外路障害に何ら影響を及ぼさなかった.

2) 抗うつ薬による錐体外路障害増悪作用に対する 5-HT 神経作用薬の評価

単独では作用を示さない 5-HT 再取り込み阻害作用を有する抗うつ薬は, haloperidol との併用によってブラジキネジア発現を有意に増強した. なかでも顕著な増強作用を示した SSRI 系抗うつ薬である fluoxetine による増強作用に対して, 各種 5-HT 神経作用薬の影響を評価した. これまでの研究において, 5-HT_{1A} 受容体の刺激, あるいは 5-HT₂, 5-HT₃ および 5-HT₆ 受容体の遮断は, 錐体外路障害の発現を抑制することを確認していることから²¹⁻²³⁾, これら薬物の効果を検討した.

その結果, fluoxetine による増強作用は, 5-HT_{1A} 受容体作動薬である (±)-8-OH-DPAT により用量依存的かつ顕著に抑制された (図 4A). また, 5-HT₂ 受容体遮断薬の ritanserin においても, 同様にブラジキネジアの改善作用が認められた (図 4B). さらに, 5-HT₃ 受容体遮断薬の ondansetron

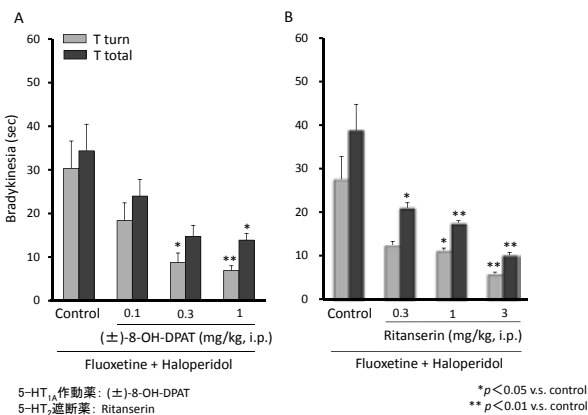


図 4. Fluoxetine による錐体外路障害の増悪に対する 5-HT_{1A} 受容体作動薬 (A) および 5-HT₂ 受容体遮断薬 (B) の改善効果

および 5-HT₆ 受容体遮断薬の SB-258585 においても, それぞれ有意な抑制作用が認められた (図 5).

3) 抗うつ薬によるブラジキネジア増強に対する 5-HT 神経系を介した改善作用機序

Fluoxetine によるブラジキネジア増強に対する 5-HT 神経系を介した改善効果について, その脳内作用部位を特定する目的で, ラットを用いた脳内局所投与試験を行い, カタレプシー試験 (錐体外路障害のうち, 無動の評価系) により評価した. 5-HT 神経は縫線核に細胞体を有しているが, 5-HT_{1A} 受容体は投射先のみではなく, 起始核の縫線核にも発現している. そのため, 5-HT_{1A} 受容体作動薬に関しては, 縫線核と錐体外路障害の制御部位である線条体および大脳皮質へ, 他の 5-HT 受容体遮断薬は線条体へ局所投与を行い, fluoxetine による障害発現に対する影響を評価した.

まず, 起始核である内側縫線核へ (±)-8-OH-DPAT を局所投与した場合, fluoxetine によるカタレプシー増強作用は対照群とほぼ変わらず, 錐体外路障害の改善作用は見られなかった. 次に, 5-HT 神経の投射先である背外側線条体あるいは大脳皮質運動野へ (±)-8-OH-DPAT を投与した場合, fluoxetine によるカタレプシー増強作用はいずれの部位においても顕著かつ有意に抑制された. さらに, 5-HT₂ 受容体遮断薬の ritanserin あるいは 5-HT₆ 受容体遮断薬の SB-258585 を背外側線

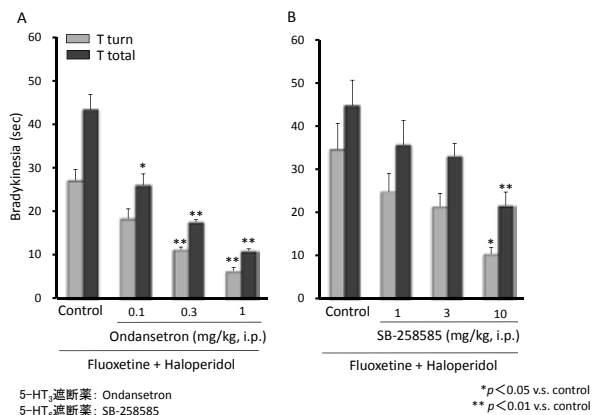


図 5. Fluoxetine による錐体外路障害の増悪に対する 5-HT₃ 受容体遮断薬 (A) および 5-HT₆ 受容体遮断薬 (B) の改善効果

習機能の低下)を中核症状とする神経変性疾患である³⁴⁾。一方で、多くのアルツハイマー病患者では、中核症状に付随して、周辺症状として不安、抑うつ、妄想、興奮、攻撃性といった行動心理学的症候 (Behavioral and Psychological symptoms of dementia (BPSD)) を発現する^{35,36)}。BPSD の中でも、特に精神運動興奮症状に対しては、低用量の抗精神病薬が治療に用いられている²⁸⁻³⁰⁾。

本章では、アルツハイマー病治療薬と抗精神病薬の併用における相互作用評価について紹介する。評価方法は気分障害における前章の評価と同様、pole-test 法により行った。アルツハイマー病治療薬としては、ChE 阻害作用を有する donepezil および galantamine、NMDA 型グルタミン酸受容体遮断薬の memantine を用いた。

はじめに、アルツハイマー病治療薬の単独投与による評価を行った。Donepezil 単独投与による評価を行った結果、高用量においてもブラジキネジアは認められなかった。一方、galantamine は 1 mg/kg までの用量では作用を示さなかったものの、高用量の 3 mg/kg において、正常動物と比較して pole 降下時間に有意な延長作用を示した。一方、memantine は単独ではブラジキネジアを誘発しないことが確認された。

次いで、これらアルツハイマー病治療薬と haloperidol の併用実験を行った。ChE 阻害薬の donepezil を haloperidol と併用した結果、顕著かつ有意なブラジキネジア増強作用が認められた。また、galantamine と haloperidol を併用した場合、単独ではブラジキネジア発現が見られなかった galantamine (1 mg/kg) の用量においても有意な増強作用が確認された (図 7A)。一方、NMDA 受容体遮断薬である memantine との併用ではブラジキネジアは発現せず、さらに、単独でブラジキネジアを誘発する高用量の haloperidol との併用においては、memantine はむしろブラジキネジア改善作用を示した (図 7B)。

2) アルツハイマー病治療薬による錐体外路障害増悪作用に対する 5-HT 神経作用薬の評価

ChE 阻害薬である galantamine は haloperidol に

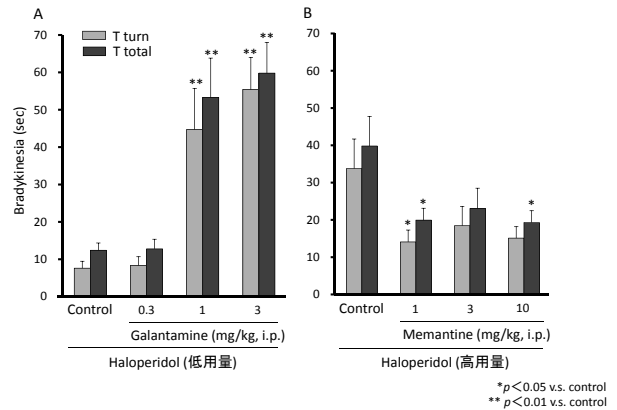


図 7. Galantamine (A) あるいは memantine (B) と haloperidol の併用による錐体外路障害発現への影響

よるブラジキネジアを増強したことから、次に、galantamine によるブラジキネジア増強作用に対する 5-HT 神経系の制御機構を評価した。

はじめに、5-HT_{1A} 受容体作動薬の (±)-8-OH-DPAT の評価を行った結果、galantamine によるブラジキネジア増強に対して、(±)-8-OH-DPAT は用量依存的かつ顕著な改善作用を示した。また、5-HT₂ 受容体遮断薬の ritanserin、あるいは 5-HT₆ 受容体遮断薬の SB-258585 においても、同様にブラジキネジアの改善作用が認められた。一方で、5-HT₃ 受容体遮断薬の ondansetron はブラジキネジアにはほぼ影響を及ぼさなかった。

3) アルツハイマー病治療における抗精神病薬の錐体外路系副作用発現とその回避法について

アルツハイマー病治療における抗精神病薬との併用についてまとめたものを図 8 に示す。ChE 阻害薬である donepezil や galantamine と抗精神病薬との併用で錐体外路障害が増悪し、この増悪反応は 5-HT_{1A} 受容体の活性化、あるいは 5-HT₂、5-HT₆ 受容体の遮断により改善されることが明らかとなった。一方で、NMDA 受容体遮断薬の memantine は抗精神病薬の錐体外路障害を軽減することが示された。大脳皮質から線条体へ投射しているグルタミン酸神経活動を抑制すると、錐体外路障害が改善するとの報告があり^{37,38)}、memantine は線条体に存在する NMDA 受容体の遮断により改善作用を示したものと考えられる。

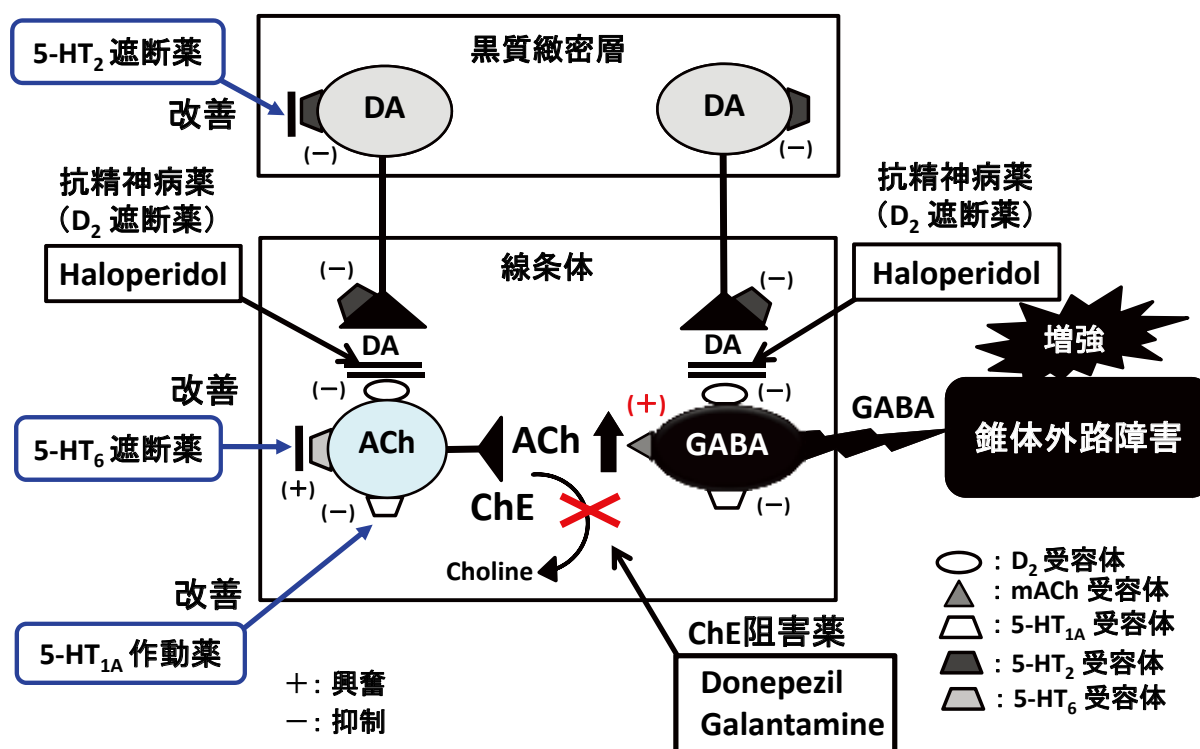


図8. アルツハイマー病治療における抗精神病薬の錐体外路系副作用発現とセロトニン (5-HT) 神経系を介した回避法

Galantamine によるブラジキネジア発現 (単剤におけるブラジキネジアの発現, および抗精神病薬との併用時における増強作用) は, donepezil と比較してより強度であった. Galantamine はアセチルコリンエステラーゼおよびブチリルコリンエステラーゼのいずれも阻害作用を有しているが, donepezil はより選択的にアセチルコリンエステラーゼを阻害する^{39,40}. そのため galantamine は, これら二種の ChE 阻害作用を介して, donepezil よりも強力に錐体外路障害を増強する可能性が考えられる. また, donepezil はムスカリン受容体遮断作用を有していることが報告されており⁴¹, これも galantamine による増強作用が donepezil よりも強い理由の一つとして考えられる.

ChE 阻害薬と抗精神病薬による錐体外路障害の増強作用において, その詳細な発現メカニズムはいまだ不明ではあるが, 線条体のアセチルコリン (ACh) 介在神経上に存在する D₂ 受容体の関与が考えられる. 定常状態において, 黒質由来のドパミンは, D₂ 受容体を介して線条体の ACh 介

在神経の発火を抑制制御しているが, 抗精神病薬の D₂ 受容体遮断作用によってこの抑制が解除されると, ACh 介在神経の発火が促進し, ACh 遊離が増加する^{42,43}. そのため, ChE 阻害薬は単剤投与の場合と比較して, haloperidol の存在下においてより顕著に錐体外路障害発現を増強したものと考えられる.

5-HT_{1A} 受容体作動薬によるブラジキネジア改善作用は, これまでの報告から, 線条体あるいは大脳皮質を介した反応であることが考えられる¹⁷. 5-HT₂ 受容体遮断薬に関しては, 黒質におけるドパミン神経発火促進や線条体におけるドパミン遊離促進作用が知られており, これが錐体外路障害の改善機序と考えられる. また, 5-HT₆ 受容体は線条体 ACh 介在神経上に発現し, 5-HT による ACh 神経の興奮反応を仲介していることから, 5-HT₆ 拮抗薬は線条体 ACh 介在神経を抑制することによって, 錐体外路障害の増強を改善したものと考えられる. 一方で, 5-HT₃ 拮抗薬の ondansetron は, 2章において, 5-HT 再取り込み

阻害薬による錐体外路障害の増強作用に対して、5-HT₃拮抗薬は全身投与では拮抗作用を示したものの、線条体への局所投与では作用が認められず、5-HT₃拮抗薬は線条体外のメカニズムを介して錐体外路障害を改善することが示唆されている。今回のChE阻害薬による増強作用は、線条体内のACh介在神経を介した反応であると考えられるため、5-HT₃受容体の遮断は無効であったものと示唆される。

以上より、BPSD治療において抗精神病薬とアルツハイマー病治療薬を併用する場合は、NMDA受容体遮断作用を有する memantine や、5-HT_{1A}受容体刺激、5-HT₂、5-HT₆受容体遮断作用を有する第二世代抗精神病薬の選択により副作用が軽減されるものと考えられる。

4. 終わりに

現在、ストレス社会および高齢化社会に直面している我が国において、気分障害や認知症の患者数は増加しており、その治療法も多岐にわたっている^{24,28)}。しかし、副作用に関しては未だ十分な治療法は少なく、臨床においても薬剤併用時における錐体外路障害の悪化は危惧されている。

本研究では、5-HT再取り込み阻害作用を有する抗うつ薬やChE阻害作用を有するアルツハイマー病治療薬は、単独使用では比較的安全ではあるものの、抗精神病薬との併用時には錐体外路障害の増悪に留意する必要があることが示された^{44,45)}。一方、副作用の軽減を考慮した場合、抗うつ薬では α_2 、5-HT₂、5-HT₃受容体遮断作用を有するNaSSA系抗うつ薬 mirtazapine、アルツハイマー病治療薬では memantine の選択が推奨された³²⁾。また、5-HT神経系による錐体外路障害の調節メカニズムを考慮した場合、5-HT_{1A}受容体の刺激や、5-HT₂受容体あるいは5-HT₆受容体の遮断が薬物相互作用による錐体外路障害の悪化を軽減できることが示された。実際に、臨床で使用されている非定型抗精神病薬には、5-HT₂受容体遮断作用のみならず、5-HT_{1A}受容体刺激作用や5-HT₆受容体遮断作用を有するものも存在す

る⁴⁶⁻⁴⁸⁾。従って、気分障害やアルツハイマー病のBPSD治療において抗精神病薬を用いる場合は、5-HT_{1A}受容体刺激作用や、5-HT₂受容体あるいは5-HT₆受容体遮断作用を有する非定型抗精神病薬 (lurasidone, olanzapine や aripiprazole など) の選択により、錐体外路系副作用の軽減回避が期待されることが示された。

将来的には、これら知見をもとに、さらに選択性の高い5-HT_{1A}受容体作動活性、あるいは5-HT₂、5-HT₆受容体遮断活性を有する新規非定型抗精神病薬や新たなパーキンソン病治療薬の開発が展開されることが望まれる。

謝辞

この度、本研究成果に対して、第1回大阪薬科大学学長特別表彰を賜りました。

政田幹夫学長をはじめ、選考委員の諸先生方、並びに関係者の皆様方に深く御礼申し上げます。

References

1. Samii A., Nutt J.G., Ransom B., *Lancet.*, **363**, 1783-1793 (2004).
2. Horacek J., Bubenikova-Valesova V., Kopecek M., Palenicek T., Dockery C., Mohr P., Höschl C., *CNS Drugs.*, **20**, 389-409 (2006).
3. Meltzer H.Y., *Schizophr. Bull.*, **17**, 263-287 (1991).
4. Ohno Y., Ishida-Tokuda K., Ishibashi T., Sakamoto H., Tagashira R., Horisawa T., Yabuuti K., Matsumoto K., Kawabe A., Nakamura M., *Pol. J. Pharmacol.*, **49**, 213-219 (1997).
5. Ohno Y., Shimizu S., Imaki J., Masui A., Tatara A., In: Schwartz TL, Topel M, Menga JL, editors. *Antipsychotic Drugs: Pharmacology, Side Effects and Abuse Prevention.*, Nova Science Publishers, Inc., NY, 2013, pp. 219-234.
6. Meltzer H.Y., Nash J.F., *Pharmacol. Rev.*, **143**, 587-604 (1991).
7. Ishibashi T., Ikeda K., Ishida K., Yasui J., Tojima R., Nakamura M., Ohno Y., *Eur. J. Pharmacol.*, **303**,

- 247-251 (1996).
8. Ishida K., Ohno Y., Ishibashi T., Nakamura M., *Gen. Pharmacol.*, **27**, 1203-1207 (1996).
9. Saller C.F., Czupryna M.J., Salama A.I., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **253**, 1162-1170 (1990).
10. Ishibashi T., Ohno Y., *Biog. Amines.*, **18**, 329-338 (2004).
11. Matsubara K., Shimizu K., Suno M., Ogawa K., Awaya T., Yamada T., Noda T., Satomi M., Ohtaki K., Chiba K., Tasaki Y., Shiono H., *Brain Res.*, **1112**, 126-133 (2006).
12. Mignon L., Wolf W.A., *Psychopharmacology.*, **163**, 85-94 (2002).
13. Baumgarten H.G., Grozdanovic Z., *Pharmacopsychiatry.*, **2**, 73-79 (1995).
14. Barnes N.M., Sharp T., *Neuropharmacology.*, **38**, 1083-1152 (1999).
15. Ohno Y., Tatara A., Shimizu S., Sasa M., In: Sumiyoshi T, editor. Schizophrenia Research: Recent Advances., Nova Science Publishers, Inc., NY., 2012, pp. 321-335.
16. Shimizu S., Ohno Y., *Aging Dis.*, **4**, 1-13 (2013).
17. Shimizu S., Tatara A., Imaki J., Ohno Y., *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.*, **34**, 877-881 (2010).
18. Ohno Y., Shimizu S., Imaki J., *J. Pharmacol. Sci.*, **109**, 593-599 (2009).
19. Ohno Y., Shimizu S., Imaki J., Ishihara S., Sofue N., Sasa M., Kawai Y., *Neuropharmacology.*, **55**, 717-723 (2008).
20. Ohno Y., Shimizu S., Imaki J., Ishihara S., Sofue N., Sasa M., Kawai Y., *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.*, **32**, 1302-1307 (2008).
21. Shimizu S., Mizuguchi Y., Ohno Y., *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.*, **12**, 861-869 (2013).
22. Ohno Y., Shimizu S., Tokudome K., *Biol. Pharm. Bull.*, **36**, 1396-1400 (2013).
23. Ohno Y., Imaki J., Mae Y., Takahashi T., Tatara A., *Neuropharmacology.*, **60**, 201-208 (2011).
24. Chen J., Gao K., Kemp D.E., *Curr. Opin. Psychiatry.*, **24**, 10-17 (2011).
25. McElroy S.L., Guerdjikova A., Mori N., Keck Jr P.E., *Expert. Opin. Investig. Drugs.*, **19**, 1527-1544 (2010).
26. Nemeroff C.B., *J. Clin. Psychiatry.*, **66**, 13-21 (2005).
27. Tohen M., Vieta E., *Bipolar Disord.*, **11**, 45-54 (2009).
28. Gabryelewicz T., *Przegl. Lek.*, **71**, 215-220 (2014).
29. Salamone J.D., Correa M., Carlson B.B., Wisniecki A., Mayorga A.J., Nisenbaum E., Nisenbaum L., Felder C., *Life Sci.*, **68**, 2579-2584 (2001).
30. Kozman M.N., Wattis J., Curran S., *Hum. Psychopharmacol.*, **21**, 1-12 (2006).
31. Shimizu S., Sogabe S., Yanagisako R., Inada A., Yamanaka M., Iha H.A., Ohno Y., *Int. J. Mol. Sci.*, **18**, E1416 (2017).
32. Tatara A., Shimizu S., Shin N., Sato M., Sugiuchi T., Imaki J., Ohno Y., *Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry.*, **38**, 252-259 (2012).
33. Imaki J., Mae Y., Shimizu S., Ohno Y., *Neurosci. Lett.*, **454**, 143-147 (2009).
34. Silva T., Reis J., Teixeira J., Borges F., *Ageing Res. Rev.*, **15**, 116-145 (2014).
35. Lyketsos C.G., Sheppard J.M., Steinberg M., Tschanz J.A., Norton M.C., Steffens D.C., Breitner J.C., *Int. J. Geriatr Psychiatry.*, **16**, 1043-1053 (2001).
36. Aalten P., Verhey F.R., Boziki M., Bullock R., Byrne E.J., Camus V., Caputo M., Collins D., De Deyn P.P., Elina K., Frisoni G., Girtler N., Holmes C., Hurt C., Marriott A., Mecocci P., Nobili F., Ousset P.J., Reynish E., Salmon E., Tsolaki M., Vellas B., Robert P.H., *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, **24**, 457-463 (2007).
37. Hussain N., Flumerfelt B.A., Rajakumar N., *Neuroscience.*, **102**, 391-399 (2001).
38. Chartoff E.H., Ward R.P., Dorsa D.M., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **291**, 531-537 (1999).
39. Takeda M., Tanaka T., Okochi M., *Psychiatry Clin. Neurosci.*, **65**, 399-404 (2011).

40. Giacobini E., *Drugs Aging*, **18**, 891-898 (2001).
41. Ago Y., Koda K., Ota Y., Kita Y., Fukada A., Takuma K., Matsuda T., *Synapse*, **65**, 1373-1377 (2011).
42. Damsma G., de Boer P., Westerink B.H., Fibiger H.C., *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.*, **342**, 523-527 (1990).
43. DeBoer P., Abercrombie E.D., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **277**, 775-783 (1996).
44. Shimizu S., Mizuguchi Y., Tatara A., Kizu T., Andatsu S., Sobue A., Fujiwara M., Morimoto T., Ohno Y., *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **46**, 86-91 (2013).
45. Shimizu S., Mizuguchi Y., Sobue A., Fujiwara M., Morimoto T., Ohno Y., *J. Pharmacol. Sci.*, **127**, 439-445 (2013).
46. Huang M., Panos J.J., Kwon S., Oyamada Y., Rajagopal L., Meltzer H.Y., *J. Neurochem.*, **128**, 938-949 (2014).
47. Asaoka N., Nagayasu K., Nishitani N., Yamashiro M., Shirakawa H., Nakagawa T., Kaneko S., *Neuropharmacology*, **95**, 261-268 (2015).
48. Stark A.D., Jordan S., Allers K.A., Bertekap R.L., Chen R., Mistry Kannan T., Molski T.F., Yocca F.D., Sharp T., Kikuchi T., Burris K.D., *Psychopharmacology*, **190**, 373-382 (2007).