

## 綜 説

## 中枢におけるタキキニン作動性神経の役割

鈴木 秀典

日本医科大学薬理学教室

## Tachykinergic Neurotransmission in the Central Nervous System

Hidenori Suzuki

Department of Pharmacology, Nippon Medical School

## Abstract

Tachykinins are widely distributed in mammalian central nervous system and exert a variety of actions through individual specific receptors. Neurotransmitter functions of substance P (SP) a member of mammalian tachykinins, have been firmly established in the spinal cord; SP is highly concentrated in the superficial layers of the dorsal horn, is released upon electrical stimulation, produces a slow excitatory postsynaptic potential in second-order neurons and is inactivated by peptidases. Since SP is contained in unmyelinated primary afferent fibers, which mediate nociception, SP is thought to transmit nociceptive information and contribute to occurrence of pathological pain states such as inflammation and nerve injury. Based on these findings, great effort has been devoted to developing NK-1 tachykinin receptor antagonists as a potent antinociceptive drug, but up to the present such effective drugs are unavailable. Tachykinin receptor antagonists have been also attracting much attention as a novel therapeutic drug for anxiety and depression other than pain. The amygdala, a key brain structure associated with emotional responses, is thought to be a target of tachykinin receptor antagonists for exerting psychopharmacological actions. Indeed, tachykinins enhance inhibitory synaptic transmission in the basolateral complex of the amygdala. Further study of tachykinergic transmission in the central nervous systems will open novel fields for pharmacology and therapeutics in neuropsychiatric disorders. (J Nippon Med Sch 2002; 69: 322-327)

Key words: amygdala, anxiety, pain, tachykinins, tachykinin receptor antagonist

## はじめに

生体は外部のあるいは内なる危険信号を敏感に感知し、その情報をしかるべき部位に伝え、処理し、生体反応をおこす。そのために生体は自らの中に生体警告系とも呼ぶべき多くの神経回路を常備しており、生体の生存を維持するように努めている。しかしながら、

ひとたびそのようなシステムが破綻すると、さまざまな疾患がひきおこされる。タキキニン tachykinins と呼ばれる一群のペプチド性神経伝達物質は、複数のそうした神経回路において重要な働きをしていると考えられている。本稿では中枢のタキキニン作動性神経系の生理的役割を述べ、その異常によっておきてくる疾患に対してタキキニン関連化合物がどのように治療薬として応用されるかについて考える。

Correspondence to Hidenori Suzuki, MD, Department of Pharmacology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: hsuzuki@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jnms/>)

表1 哺乳類タキキニン

タキキニン	受容体	主な分布
Substance P Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH <sub>2</sub>	NK-1	中枢神経系, 末梢組織
Neurokinin A His-Lys-Thr-Asp-Ser-Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH <sub>2</sub>	NK-2	末梢組織
Neurokinin B Asp-Met-His-Asp-Phe-Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH <sub>2</sub>	NK-3	中枢神経系

### 1. 神経伝達物質としてのタキキニン

タキキニンは類似の構造を持つ一群のペプチドの総称であり、カエルの皮膚やタコの唾液腺にも存在する。哺乳類ではサブスタンス P (substance P, SP) のみと考えられていたが、1983年木村らにより、SP に似た2種類のペプチド、ニューロキニン A (neurokinin A, NKA) とニューロキニン B (neurokinin B, NKB) がブタ脊髄から発見された<sup>1</sup>。これらのペプチドはすべて共通のC末端構造を持っている(表1)。中西らの分子生物学的研究によってこれらのリガンドの生合成過程が明らかにされた<sup>2</sup>。すなわち、SP は前駆体ペプチドである  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -preprotachykinin (PPT) A から、NKA は  $\beta$ -,  $\gamma$ -PPT-A から、NKB は PPT-B から生成されることがわかった。これらのタキキニンのなかで生理機能が最もよく研究されているのが、SP である。

SP は11個のアミノ酸からなり、1931年、von Euler および Gaddum によって哺乳類の脳および腸管に存在することが見出された<sup>3</sup>。1953年、Lembeck は SP が脊髄神経後根に前根より多く含有されるという事実に基づき、「SP は一次求心性線維終末から脊髄内へ放出される神経伝達物質である」とする重要な仮説を提唱した<sup>4</sup>。1971年になってその構造が Leeman らによって解明され<sup>5</sup>、急速に研究が進んだ。SP が神経伝達物質であるという強い証拠は、一次求心性ニューロンにおいて、その多くは摘出脊髄標本を用いて<sup>6</sup>、以下のように示されている。第1に一次求心性線維は皮膚などの末梢から後根を伝って脊髄に入り脊髄の後角に終止しているが、これらの線維の一部に SP が含まれていることがわかった<sup>7,8</sup>。電子顕微鏡で観察すると、SP 含有線維は後角ニューロンとシナプスを作っており<sup>9</sup>、後で述べる SP の受容体も SP 放出部位に向きあってシナプス後部に集積している<sup>10</sup>。第2に、脊髄後角で SP が刺激に応じて神経終末から放出されることが示された。例えば新生ラットの摘出脊髄を灌流して後根を刺激すると、灌流液中の SP 量が増加する

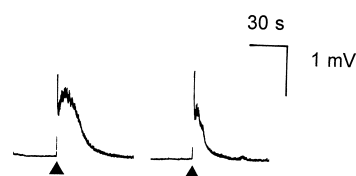


図1 伏在神経刺激で誘発される遅い脱分極反応に対するNK-1拮抗薬の効果  
新生ラット摘出脊髄標本を用いて、の時点で伏在神経を電気刺激(20 Hz, 60発)すると、第3腰椎前根から時間経過の遅い脱分極が得られる(左)。この時、NK-1拮抗薬であるGR 71251を適用しておく、脱分極反応の抑制がみられる(右)。

ことがわかった<sup>11</sup>。第3に、SP を脊髄ニューロンに作用させると、時間経過の遅い脱分極をひきおこすことがわかり<sup>12</sup>、この効果は後根を電気刺激して得られる応答と類似していた<sup>13</sup>。第4に求心性知覚神経を主に含む伏在神経を電気刺激すると、脊髄前根から脱分極が記録されるが、この脱分極は受容体拮抗薬で抑制された<sup>13</sup>(図1)。第5に脊髄後角で放出されたSPの作用は、ある種のペプチダーゼ阻害薬で増強されることが示され、SPが酵素的に分解されて不活性化されることが明らかとなった(図2)。

1987年、中西らのグループは分子生物学と電気生理学を組み合わせた画期的な手法を用いてタキキニン受容体の一つであるNK-2をクローニングし<sup>15</sup>、その後相次いで2種類の受容体サブタイプの分子実体を明らかにした<sup>16</sup>。哺乳類のタキキニン受容体は現在NK-1, NK-2, NK-3の3種類が知られており、それぞれの受容体に対して、SP, NKA, NKBが高い親和性を持っている(表1)。細胞内情報伝達系に関しては、いずれの受容体もG蛋白質と共役し、主にイノシトール燐脂質代謝を活性化する<sup>16</sup>。この結果、内向き整流カリウムチャンネルを抑制することによって<sup>17</sup>、あるいは非選択的カチオンチャンネルを開いて<sup>18</sup>、時間経過の遅い脱分極をひきおこすことが報告されている。受容体の分布は詳しく調べられているが<sup>19,20</sup>、大まかに

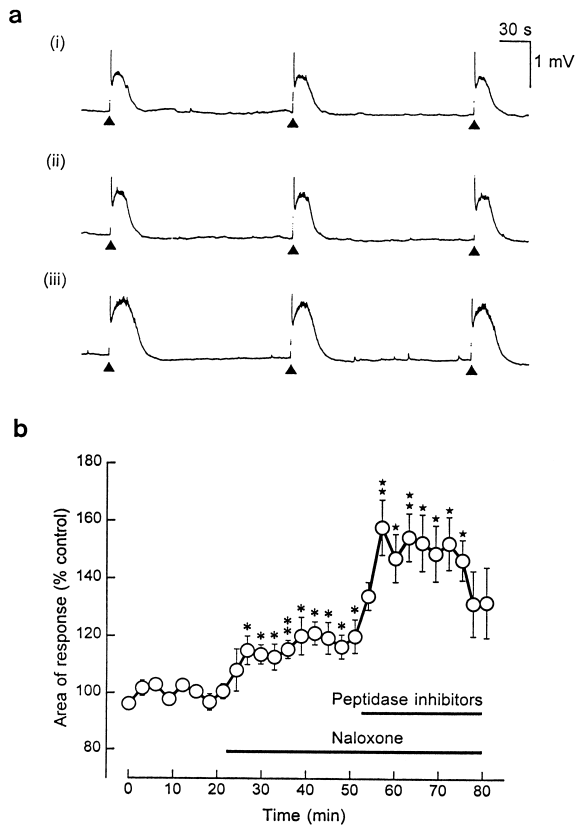


図2 伏在神経刺激で誘発される遅い脱分極反応に対するペプチダーゼ阻害薬の効果  
 図1と同様に伏在神経を刺激する( )と遅い脱分極が得られる(a-i). オピオイド受容体拮抗薬 naloxone を適用すると、この脱分極は増強する(a-ii). このオピオイド作動性神経系による抑制を解除した条件下でペプチダーゼ阻害薬の混合液を適用すると、脱分極はさらに増強する(a-iii). b は薬物適用による脱分極反応の時間経過.

例えば、NK-1 受容体は末梢組織と中枢神経系、NK-2 受容体は末梢組織、NK-3 受容体は中枢神経系に存在している(表1). しかしながら、受容体とリガンドとの間には、その分布が一致しない部位も存在する. たとえば脊髄において NKA は存在するが、NKA に最も親和性の高い NK-2 受容体はほとんど存在しない<sup>21</sup>. こうした分布の不一致から新しい受容体サブタイプの存在も提唱されているが、実体は不明である.

2. 痛みとタキキニン

組織損傷などの強い刺激、すなわち侵害刺激が末梢の皮膚などに加えられると、その情報は侵害受容性一次求心性線維によって脊髄後角に投射され、二次ニューロンを経て上行し、最終的に大脳皮質体性感覚野に伝わり、「痛み」として知覚される. こうした侵害刺激を伝える一次求心性線維は無髄の C 線維と Aδ 有髄線維であり、その細胞体は脊髄後根神経節(DRG)に存在する. この侵害受容に関わる神経細胞の一部に SP が含まれているが、その細胞亜群の特徴は近年良く解析されている(表2). 神経成長因子 nerve growth factor (NGF) は細胞の生存、分化、機能維持に関わる神経栄養因子の一つであるが、一次求心性線維のなかで SP を含有する細胞群の生存を支えている. NGF の受容体である TrkA 陽性細胞は DRG 細胞の約 40% を占め、その 70~80% が小径および中径の細胞で、SP の他に calcitonin gene-related peptide (CGRP) などの神経ペプチドを含んでいる. トウガラシの成分である capsaicin は痛みを惹起するが、この capsaicin に応答する受容体 vanilloid receptor 1 (VR1) は、脊髄後角の I 層から II 層内層にかけて豊富に存在し

表2 ラット成体における 2 群の侵害受容性一次求心性線維の性質

主に発現する伝達物質あるいは受容体		
SP	+	-
CGRP	+	-
P2X <sub>3</sub> : ATP 受容体	-	+
VR1: カプサイシン受容体	+	+
生存を依存する栄養因子	NGF	GDNF
主に発現する栄養因子受容体		
TrkA: NGF 受容体(出生 3 週以降)	+	-
Ret: GDNF 受容体(出生 3 週以降)	-	+
細胞の割合	約 40%	約 60%
脊髄後角への投射	I 層, II 層外層	II 層内層

CGRP, calcitonin gene-related peptide  
 GDNF, glial cell line-derived neurotrophic factor  
 NGF, nerve growth factor  
 SP, substance P

ており、DRG では小径、中径細胞に局在している。さらに、その中で SP 陽性細胞の約 80% に VR 1 が発現しており、VR 1 を介した侵害刺激伝達に関与していると考えられる<sup>22</sup>。

以上のことから SP は一次求心性神経の NGF 依存性の細胞亜群に含まれており、痛覚伝達に関与することが強く示唆される。事実、NGF を過剰発現させたトランスジェニックマウスでは脊髄後角で SP の発現が増加しており、痛覚過敏 hyperalgesia を示した<sup>23</sup>。さらに SP の受容体である NK-1 をノックアウトしたマウスでは、通常の痛覚反応はあるが、強い侵害刺激に対する反応が減弱していることが報告されている<sup>24</sup>。一方、NGF を髄腔内投与すると、SP の放出が増加した<sup>25</sup>。おそらく NGF が何らかの機構でこれらの伝達物質の発現を増加させて、痛覚過敏形成の一部を担っていると考えられる。

近年になって、侵害受容性一次求心性線維には NGF に生存を依存しないもう一つの亜群が存在することがわかってきた(表 2)。すなわちグリア細胞株由来神経栄養因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)依存性細胞群である。イオンチャネル型 ATP 受容体の一つである P2X<sub>3</sub> 受容体はこの細胞群に局在しており<sup>26</sup>、VR1 も発現していることから、この一次求心性細胞群も痛覚伝達に関わると思われるが、生理的役割は十分わかっていない。

### 3. 鎮痛薬としてのタキキニン受容体拮抗薬

侵害受容機構は生理的には生体の警告系として重要な役割を担っているが、そのシステムの破綻である病的な痛みは、それ自身が生体に悪影響を及ぼすことになる。病的な痛みには、神経因性疼痛あるいは炎症性疼痛などがある。現在、モルフィンなどの麻薬性鎮痛薬やシクロオキシゲナーゼ阻害薬などの鎮痛薬が開発され汎用されているが、これらが無効な痛みも多く、新しい作用機構を持つ薬物の開発が望まれている。1991 年、Snider らによる最初の非ペプチド性 NK-1 拮抗薬 CP-96,345 の開発<sup>27</sup>(図 3)は、従来の薬物では不可能であった経口投与を可能にした画期的な仕事であり、臨床応用への道が大きく開かれた。この薬物の登場を契機に、特異性が高く、効力の強い薬物が続々と開発された。特に NK-1 拮抗薬は皮膚などの末梢組織においても抗炎症作用を示すので、一次求心性線維の中枢と末梢端の両方で作用することが期待された。しかしながら、動物実験では鎮痛効果が見られた薬物が、ヒトの臨床試験では期待される効果が出ないという結果がいくつかの試験で報告された<sup>28</sup>。この原因の

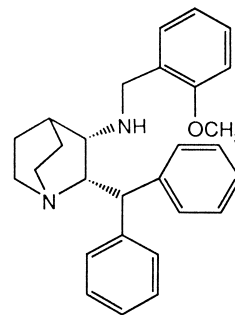


図 3 CP-96,345

一つとして、新しく開発された薬物にはその効力において、種差が大きく生じるものが存在することである。例えば、ラットとヒトでは CP-96,345 に対する感受性に大きな違いがあるが、この違いはヒト NK-1 受容体の 116 番目と 290 番目のアミノ酸の違いに大きく依存することが知られている<sup>29</sup>。しかし、NK-1 受容体がヒトに類似した薬物親和性を示すとされているモルモットを用いた結果とも一致しない臨床試験もあり、種差だけでは説明できない。動物実験においては痛みとストレスが区別しがたく、鎮痛効果を特異的に検出することが困難であるとする考え<sup>30</sup>や、今まで臨床試験に使用された薬物の中枢への薬物移行が問題であるとする考え<sup>31</sup>などが提唱されているが、明らかな答えは見つかっていない。

### 4. 不安とタキキニン

SP と NKB の 2 種類のタキキニンは上位中枢に存在し、それぞれの受容体である NK-1 と NK-3 も特異性を持って分布している。特に、恐怖反応に関わっている中隔野、海馬、扁桃体、視床下部、あるいは中心灰白質などの部位にタキキニン受容体が広く存在していることから、不安、恐怖などの情動反応の発現にタキキニン作動性神経系が関与していることが考えられた。このことは、いくつかの実験事実によって裏付けられている。例えば SP を中心灰白質あるいは脳室内へ投与すると、不安行動<sup>32</sup>や心血管系の反応<sup>33</sup>が観察された。新生仔期にストレスを与えると扁桃体において SP 放出が増加し<sup>34</sup>、一方、抗不安薬や抗うつ薬をラットに投与すると海馬において SP の合成が減少した<sup>35</sup>。さらに、中枢の抑制性シナプス伝達において主要な役割を担っている GABA 作動性神経系に対する SP の作用を、扁桃体スライスを用いて電気生理学的に検討してみると、SP を適用することによって抑制性シナプス後電流(IPSC)が増大されることが観察された<sup>36,37</sup>。さらに、NK-1 とともに NK-3 受容体も

扁桃体に存在し、NK-3 受容体作用薬も SP とは異なる様式で IPSC を増大することが確認された（未発表）。これらの事実から NK-1 を介するタキキニン神経系だけでなく、NK-3 を介する神経系も不安情動の回路に関わっていることが示唆され、今後両神経系の役割の違いなどを含め検討する必要があると思われる。

### 5. 抗不安薬としてのタキキニン受容体拮抗薬

ストレスの多い現代社会においては不安症状を訴える人々は数多く存在し、医療のみならず大きな社会問題ともなっている。治療薬として GABA 受容体に作用し機能を増強するベンゾジアゼピン系薬物などが開発され広く使用されているが、副作用や効果の特異性の点から問題点も多い。すでに述べたように動物モデルによる実験からタキキニン作動性神経系が不安情動に関わっている可能性が示唆されたことを受けて、ヒトにおける臨床試験が始まった。NK-1 拮抗薬である MK 869 をうつ病の患者に 6 週間投与したところ、placebo に比べて有意に効果があった<sup>34</sup>。またうつ症状だけでなく、不安症状に対しても有効であった。ところが、引き続いて実施された大規模な臨床試験において、その効果に対して否定的な結果が出てしまった。おそらく大きな原因は、コントロールとして使用された placebo が期待以上に効果を示し、MK 869 による効果との間に有意差が出なくなってしまったことのようなのである<sup>35</sup>。しかしながら、このことで NK-1 拮抗薬の抗うつ、抗不安薬としての可能性がなくなったわけではなく、現在新たな NK-1 拮抗薬について臨床試験が進められている。

### おわりに

タキキニン作動性神経系は生体の警告系である侵害受容および情動回路において重要な役割を担っており、それらのシステムの破綻から生じる疼痛や不安に対して、タキキニン受容体拮抗薬が治療薬として大きな可能性を持っていることを述べた。現在タキキニン受容体拮抗薬は、この他にも、閉塞性気管支疾患、頭痛あるいは嘔吐などに対する治療薬としても臨床応用が検討されている。一方で、その作用にかかわる神経回路については未だ十分に解明されていないことも多い。今後、これらの問題を一つずつ詳細に検討していくことによって、合理的な薬物の開発とそれらによる治療が可能になるとと思われる。

### 文 献

1. Kimura S, Okada M, Sugita Y, Kanazawa I, Munekata E: Novel neuropeptides, Neurokinin  $\alpha$  and  $\beta$ , isolated from porcine spinal cord. Proc Jpn Acad 1983; 59 B: 101-104.
2. Nawa H, Hirose T, Takashima H, Inayama S, Nakanishi S: Nucleotide sequences of cloned cDNAs for two types of bovine brain substance P precursor. Nature 1983; 306: 32-36.
3. von Euler US, Gaddum JH: An unidentified depressor substance in certain tissue extracts. J Physiol 1931; 72: 74-87.
4. Lembeck F: Zur Frage der zentralen Übertragung afferenter Impulse. III. Mitteilung. Das Vorkommen und die Bedeutung der Substanz P in den dorsalen Wurzeln des Rückenmarks. Arch Exp Pathol Pharmacol 1953; 219: 197-213.
5. Chang MM, Leeman SE, Niall, HD: Amino-acid sequence of substance P. Nature - New Biol 1971; 232: 86-87.
6. Suzuki H, Otsuka M: Isolated CNS preparations for studies on substance P and other neurotransmitters. "Methods in neurotransmitter and neuropeptide research" Parvez SH, Naoi M, Nagatsu T, Parvez S, eds 1993; pp443-455, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands.
7. Takahashi T, Otsuka M: Regional distribution of substance P in the spinal cord and nerve roots of the cat and the effect of dorsal root section. Brain Res 1975; 87: 1-11.
8. Hökfelt T, Elde R, Johansson O, Luft R, Nilsson G, Arimura A: Immunohistochemical evidence for separate populations of somatostatin-containing and substance P-containing primary afferent neurons in the rat. Neuroscience 1976; 1: 131-136.
9. DiFiglia M, Aronin N, Leeman SE: Light microscopic and ultrastructural localization of immunoreactive substance P in the dorsal horn of monkey spinal cord. Neuroscience 1982; 7: 1127-1139.
10. McLeod AL, Krause JE, Cuello AC, Ribeiro-da-Silva A: Preferential synaptic relationships between substance P-immunoreactive boutons and neurokinin 1 receptor sites in the rat spinal cord. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 15775-15780.
11. Otsuka M, Konishi S: Release of substance P-like immunoreactivity from isolated spinal cord of newborn rat. Nature 1976; 264: 83-84.
12. Konishi S, Otsuka M: Excitatory action of hypothalamic substance P on spinal motoneurons of newborn rats. Nature 1974; 252: 734-735.
13. Nussbaumer J-C, Yanagisawa M, Otsuka M: Pharmacological properties of a C-fibre response evoked by saphenous nerve stimulation in an isolated spinal cord-nerve preparation of the newborn rat. Br J Pharmacol 1989; 98: 373-382.
14. Suzuki H, Yoshioka K, Yanagisawa M, Urayama O, Kurihara T, Hosoki R, Saito K, Otsuka M: Involvement of enzymatic degradation in the inactivation of tachykinin neurotransmitters in neonatal rat spinal

- cord. *Br J Pharmacol* 1994; 113: 310-316.
- 15 . Masu Y, Nakayama K, Tamaki H, Harada Y, Kuno M, Nakanishi S: cDNA cloning of bovine substance-K receptor through oocyte expression system. *Nature* 1987; 329: 836-838.
  - 16 . Nakanishi S: Mammalian tachykinin receptors. *Annu Rev Neurosci* 1991; 14: 123-136.
  - 17 . Takano K, Yasufuku-Takano J, Kozasa T, Singer WD, Nakajima S, Nakajima Y:  $G_{q/11}$  and PLC- $\beta$  1 mediate the substance P-induced inhibition of an inward rectifier  $K^+$  channel in brain neurons. *J Neurophysiol* 1996; 76: 2131-2136.
  - 18 . Song S-Y, Iwashita S, Noguchi K, Konishi S: Inositol triphosphate-linked calcium mobilization couples substance P receptors to conductance increase in a rat pancreatic acinar cell line. *Neurosci Lett* 1988; 95: 143-148.
  - 19 . Nakaya Y, Kaneko T, Shigemoto R, Nakanishi S, Mizuno N: Immunohistochemical localization of substance P receptor in the central nervous system of the adult rat. *J Comp Neurol* 1994; 347: 249-274.
  - 20 . Ding Y-Q, Shigemoto R, Takada M, Ohishi H, Nakanishi S, Mizuno N: Localization of the neuromedin K receptor ( $NK_3$ ) in the central nervous system of the rat. *J Comp Neurol* 1996; 364: 290-310.
  - 21 . Suzuki H, Yoshioka K, Maehara T, Hagan RM, Nakanishi S, Otsuka M: Pharmacological characteristics of tachykinin receptors mediating acetylcholine release from neonatal rat spinal cord. *Eur J Pharmacol* 1993; 241: 105-110.
  - 22 . Guo A, Vulchanova L, Wang J, Li X, Elde R: Immunocytochemical localization of the vanilloid receptor 1 (VR1): relationship to neuropeptides, the  $P2X_3$  purinoceptor and IB4 binding sites. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 946-958.
  - 23 . McLeod AL, Ritchie J, Cuello AC, Julien J-P, Ribeyro-da-Silva A, Henry JL: Transgenic mice over-expressing substance P exhibit allodynia and hyperalgesia which are reversed by substance P and *N*-methyl-D-aspartate receptor antagonists. *Neuroscience* 1999; 89: 891-899.
  - 24 . De Felipe C, Herrero JF, O'Brien JA, Palmer JA, Doyle CA, Smith AJH, Laird JMA, Belmonte C, Cervero F, Hunt SP: Altered nociception, analgesia and aggression in mice lacking the receptor for substance P. *Nature* 1998; 392: 394-397.
  - 25 . Malcangio M, Ramer MS, Boucher TJ, McMahon SB: Intrathecally injected neurotrophins and the release of substance P from the rat isolated spinal cord. *Eur J Neurosci* 2000; 12: 139-144.
  - 26 . Snider WD, McMahon SB: Tackling pain at the source: new ideas about nociceptors. *Neuron* 1998; 20: 629-632.
  - 27 . Snider RM, Constantine JW, Lowe III JA, Longo KP, Lebel WS, Woody HA, Drozda SE, Desai MC, Vinick FJ, Spencer RW, Hess H-J: A potent nonpeptide antagonist of the substance P ( $NK_1$ ) receptor. *Science* 1991; 251: 435-437.
  - 28 . Rupniak NMJ, Kramer MS: Discovery of the antidepressant and anti-emetic efficacy of substance P receptor ( $NK_1$ ) antagonists. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 485-490.
  - 29 . Fong TM, Yu H, Strader CD: Molecular basis for the species selectivity of the neurokinin-1 receptor antagonists CP-96, 345 and RP 67580. *J Biol Chem* 1992; 267: 25668-25671.
  - 30 . Hill R:  $NK_1$  (substance P) receptor antagonists why are they not analgesic in humans? *Trends Pharmacol Sci* 2000; 21: 244-246.
  - 31 . Campbell EA, Gentry C, Patel S, Kidd B, Cruwys S, Fox AJ, Urban L: Oral anti-hyperalgesic and anti-inflammatory activity of  $NK_1$  receptor antagonists in models of inflammatory hyperalgesia of the guinea-pig. *Pain* 2000; 87: 253-263.
  - 32 . Aguiar MS, Brandão ML: Effects of microinjections of the neuropeptide substance P in the dorsal periaqueductal gray on the behaviour of rats in the plus-maze test. *Physiol Behav* 1996; 60: 1183-1186.
  - 33 . Culman J, Unger T: Central tachykinins: mediators of defence reaction and stress reactions. *Can J Physiol Pharmacol* 1995; 73: 885-891.
  - 34 . Kramer MS, Cutler N, Feighner J, Shrivastava R, Carman J, et al.: Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science* 1998; 281: 1640-1645.
  - 35 . Brodin E, Rosén A, Schött E, Brodin K: Effects of sequential removal of rats from a group cage, and of individual housing of rats, on substance P, cholecystokinin and somatostatin levels in the periaqueductal grey and limbic regions. *Neuropeptides* 1994; 26: 253-260.
  - 36 . Suzuki H, Konishi S: Roles of tachykinins in synaptic mechanisms in the rat amygdala. *Brain Res* 1999; 848: A 34.
  - 37 . Maubach KA, Martin K, Smith DW, Hewson L, Frankshun RA, Harrison T, Seabrook GR: Substance P stimulates inhibitory synaptic transmission in the guinea pig basolateral amygdala in vitro. *Neuropharmacology* 2001; 40: 806-817.
  - 38 . Enserink M: Can the placebo be the cure? *Science* 1999; 284: 238-240.

( 受付 : 2002 年 3 月 2 日 )

( 受理 : 2002 年 4 月 18 日 )