

総説

情動機能に影響を及ぼす抗不安薬の作用機序に関する研究

—脳内電気刺激による行動実験から—

五味田裕^{1) 2)}

1) 就実大学薬学部 (前薬学部長、客員研究員)

2) 岡山大学医学部附属病院 (名誉教授、客員研究員)

**Study for elucidating the action-mechanism of drugs that affect the emotion
- Based on the experiment of learning-behaviors induced by intracranial stimulation -**

Yutaka Gomita^{1) 2)}

1) *Shujitsu University (Former Dean of Pharmacy School, Visiting Researcher)*

2) *Okayama University Hospital (Emeritus Professor, Visiting Researcher)*

(Received 31 December 2013; accepted 9 January 2014)

Abstract: Various kinds of emotional behaviors are induced by intracranial stimulation in mammals. In such behaviors, an intracranial self-stimulation behavior by stimulating the reward brain site (medial forebrain bundle) and an escape-behavior by stimulating the aversive brain site (periventricular system) are included. The former, rewarding behavior, is mainly related to intracranial dopaminergic system, and the latter, aversive behavior, is mainly related to the cholinergic system.

As to the self-stimulation behavior in rats, anxiolytics such as benzodiazepines facilitated the lever pressing responding in Skinner box and reduced the current threshold of brain stimulation. On the other hand, as to escape behavior to aversive brain stimulation, benzodiazepines increased the current threshold for brain stimulation, and the increased threshold was antagonized by GABA antagonist, bicuculline.

Further, it is known that anxiolytics have anti-conflict action on conflict situation caused by combining the food/drink (reward) and foot-shock (punishment). Based on intracranial self-stimulation reward and the periventricular stimulation punishment, the conflict situation was been also established. Benzodiazepines showed a significant anti-conflict action on the conflict situation consist of brain reward and punishment stimulations. The anti-conflict action of anxiolytics on this situation was more sensitive than the action on conventional conflict situation.

As mentioned above, anxiolytics such as benzodiazepines can facilitate brain rewarding system and depress the aversive system, resulting in antianxiety action clinically.

Keywords: action-mechanism, anxiolytics, emotional behaviors, intracranial stimulation.

1. はじめに

哺乳動物における精神活動の基盤となる“情動 (emotion)”は、心理学的には情緒表現の一つで感情の枠内に入り、その現象は急速に発生し概ね短時間内で消滅する。その際、心身の変化を伴うことが多く、持続的かつ微弱な感情の動きの気分 (mood) とは異なる。

私共は日常の生活において何らかの行動をとる時、その前提には必ず情動を伴った動機・動因 (motivation, drive) が存在する。それを一歩掘り下げてみると、そこには感情的に満足する (報酬、快) か、または不満足 (不快) かの心の動きがある。即ち大小の差はあれ“快 (pleasure, reward)”に関する行動と、“不快 (un-pleasure, aversion, punishment)”に関する情動行動が存在する。前者は自己刺激等の「快」行動に、後者は逃避・回避等の「不快」行動に繋がる。その中で精神活動に影響を及ぼす向精神薬物の評価研究においては、両側面からのアプローチが必要である。

脳内情動発現機構に関する研究は数多い。その中で大脳辺縁系、特に扁桃体が関係とする考え方は、1928年 Hess が猫の脳内電気刺激により怒り行動 (不快表出)^{1,2)}を、また1937-1939年、Kluber & Bucy は大脳側頭葉損傷サルで不快感並びに敵対心の消失³⁾を観察している。さらに1956年にはHunsperger が視床下部の脳弓周辺部および視床下部と中脳近縁の灰白質周囲領域の電気刺激で怒り現象⁴⁾を、またValenstein は視床下部、中脳中心灰白質を含む脳室周辺系 (periventricular system) の不快刺激での逃避行動を観察している⁵⁾。一方、快に関し、1954年 Olds & Milner の論文⁶⁾によって内側前脳束系 (medial forebrain bundle, MFB) の脳内刺激による自己刺激行動 (intracranial self-stimulation behavior) が紹介されている。

一方、情動に影響を及ぼす抗不安薬を行動薬理的に評価する時、よく動物の不安状況を設定する学習行動が利用される。即ち Skinner 箱で、

餌・ミルク等の報酬 (reward) とフットショックのような罰 (punishment) を組み合わせて葛藤 (コンフリクト, conflict) 状況を設定し抗葛藤作用を調べる⁷⁾。また餌・ミルクの摂取やフットショックの回避・逃避を基盤とした低頻度レバー押し行動に対する亢進作用を調べる方法等もある⁸⁾。

そのような中、快・不快関係脳部位を直接電気刺激することによって惹起される行動を基に検討すると、抗不安薬の作用態度ならびに作用特性がより明確になるものと考えられる。ここでは、脳内刺激で惹起される快・不快行動に対する抗不安薬の作用態度を著者らの報告を交えて紹介する。

2. 快・不快系脳内刺激惹起行動と薬物作用

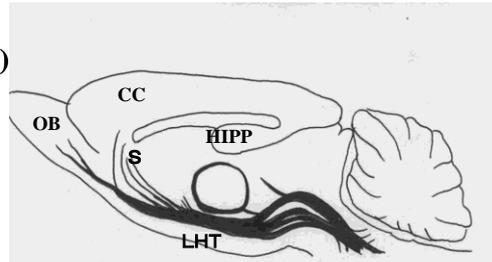
快・不快の脳内発現機構の神経薬理的研究には、実際言葉を持つヒトでの検討が最適であるがそれは倫理的に許されない。ここではラットで快・不快に関係する脳部位を直接電気刺激することによって惹起される行動について触れる (図1, 図2)。快に関しては、外側視床下部 (lateral hypothalamus, LH), 中脳被蓋, 中隔野を通過する内側前脳束系 (medial forebrain bundle, MFB) の刺激による自己刺激行動が、また不快に関しては、内側視床下部, 中脳灰白質 (Midbrain dorsal central gray matter, DCG) 等の脳室周辺系 (periventricular system) の刺激による逃避行動が薬物作用の評価に利用される。

2-1. 快系脳内刺激誘発行動と薬物作用

a. 外側視床下部 (LH) 刺激自己刺激行動の脳内発現機構; 脳内自己刺激行動の発現に関わる神経系は、noradrenaline 神経, dopamine 神経, serotonin 神経, acetylcholine 神経等種々の神経系が関わっていると言える。しかしその詳細は明らかにされていないが、特に dopamine 神経の関与が重要であることが分かっている。著者ら

内側前脳束 (Medial Forebrain Bundle)
 -----快・報酬系 (Pleasure・Reward)

OB	嗅球
CC	大脳皮質
S	中隔野
HIPP	海馬
LHT	外側視床下部



脳室周辺系 (Periventricular system)
 -----不快・罰系 (Aversion・Punishment)

OB	嗅球
CC	大脳皮質
MHT	内側視床下部
DCG	中脳中心灰白質

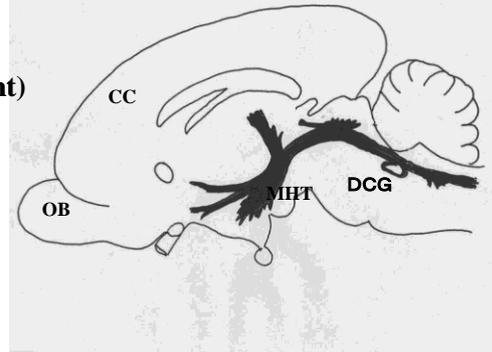
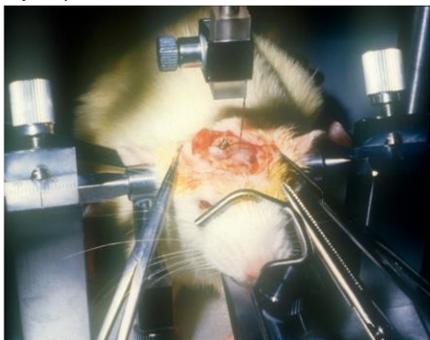


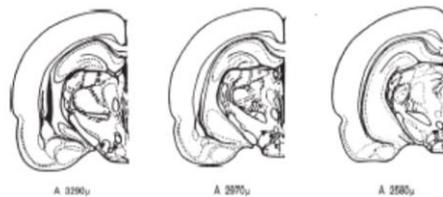
図1 内側前脳束 (快) 系と脳室周辺 (不快) 系の神経走行

(A)



(B)

Electrode in lateral hypothalamus (LH)



(C)



Electrode in dorsal central gray matter (DCG)

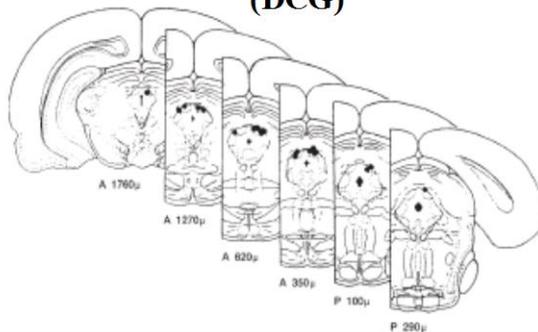


図2 ラット脳内電気刺激用電極の植え込み手術 (A) と植え込み脳部位 (B) と脳内刺激時のレバー押し行動 (C)

9,10,11) は, LH 刺激の自己刺激行動を示すラットで, 脳内刺激が得られる走行路内の走行スピードを指標にして検討した結果, dopamine 受容体拮抗薬の pimozide は, 試行を繰り返す毎に走行スピードが低下し最終的には走行しなくなることを確認している. これらのことは, 快に関する脳内 dopamine 神経系が重要であることを意味している.

b. 低頻度反応に対する薬物作用; Skinner 箱内で餌またはフットショックを基盤とした低頻度レバー押し反応, すなわちそれぞれの変動間隔 (Variable Interval, VI,) および低頻度差別強化 (Low Rate Response, DRL,) 等のスケジュール下で薬物作用を調べる方法があるが, benzodiazepine 系抗不安薬はこれらの行動を亢進させる¹²⁾.

著者らは, 脳内作用発現機構を迫及するために LH の自己刺激を基盤とした低電流刺激時, VI ならびに DRL スケジュール時で低頻度レバー押し状況を設定し, benzodiazepines (diazepam 等) の作用を調べた. その結果, い

ずれの状況においても少量で亢進作用が認められた. 図3は低電流刺激時の diazepam の反応亢進作用を示す. その薬物感受性の程度は, 低電流刺激>VI スケジュール>DRL スケジュール時の順であった^{13,14)}. Amphetamine 類, morphine 類においても同様の作用を示す¹⁵⁾が, amphetamine 類の作用は dopamine 神経からの遊離作用等に関係し, また morphine 類のそれは各種受容体 (μ , δ および κ) と dopamine 神経との関わりが言われている. この抗不安薬の亢進作用は, 脳内 GABA 神経と dopamine 神経との相互関係に起因し, 何れにしても本作用は少なくとも脳内快系機構—GABA 神経系—dopamine 神経系—依存の関係線上にあることが伺える.

c. 自動滴定行動による刺激閾値に対する薬物作用; 抗不安薬の脳内自己刺激行動に対する亢進作用について, その刺激閾値自体に対しての影響は不明である. そこで Skinner 箱内のリセットレバー方式による自動滴定法 (auto-titration method for intracranial rewarding stimulation) 法を用いれば刺激閾値を調べることのできる¹⁶⁾. 当法では, 箱内の二つのレバーを有する装置で, 片方のレバーを繰り返し押し続ける (self-stimulation) とレバー押し毎に脳内刺激がステップダウンするスケジュールにすると強化刺激を感じなくなる. その時, 一方のリセットレバーを押すと初期電流刺激に戻り動物は再び自己刺激用のレバーを押すようになる. その時の電流値を測定すれば脳内刺激閾値を測定することができる (図4).

その結果, benzodiazepine 系抗不安薬 (diazepam, chlordiazepoxide 等) は明らかにその刺激閾値を低下させた (図4). これらのことより benzodiazepine 系薬物の自己刺激行動の亢進作用は, 脳内刺激部位での閾値の低下(感受性の増大)に関与しているものと考えられる. 因みに methamphetamine, morphine についても同様の作用であった.

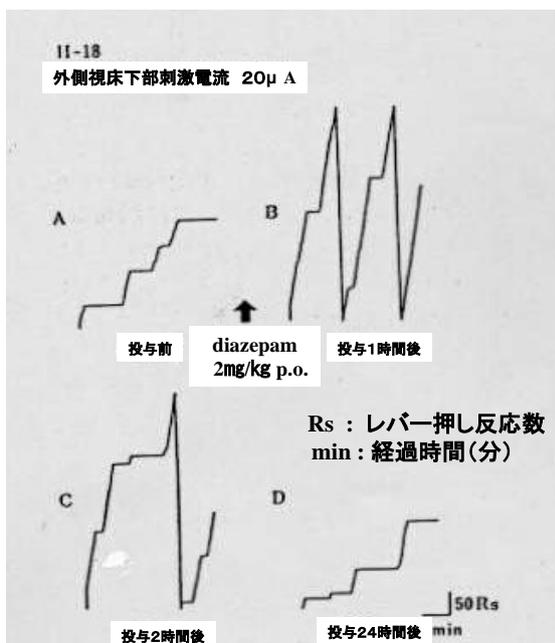


図3 外側視床下部脳内自己刺激行動における低電流刺激時の低頻度レバー押し反応に対する benzodiazepine 系抗不安薬 diazepam の作用

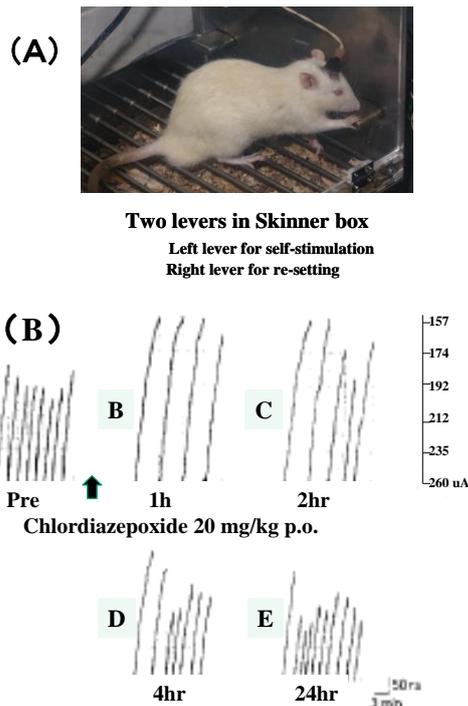


図4 自己刺激行動における 2 レバーによる自動滴定ラット (A) と刺激電流閾値に及ぼす diazepam の影響 (B)

2-2. 不快系脳内刺激誘発行動と薬物作用

a. DCG 刺激による逃避行動の脳内発現機構；まず脳内電気刺激による Skinner 箱内でのレバー押しによる逃避行動の設定について触れる。脳固定法にて慢性電極を中脳背側中心灰白質 (DCG) に植え込んだラットで、刺激時疾走等の行動を示した動物においてレバー押しによる逃避行動^{17,18)}の訓練を行う。その時、音を 5 秒間聞かせた (警告期) 直後に DCG を刺激する (刺激期)。動物がこの警告期にレバーを押した時を回避 (avoidance) 行動とし、また DCG 刺激期にレバーを押した時、逃避 (escape) 行動と判定する。殆どの動物が DCG 刺激時にレバー押しによる逃避行動を示し、その行動を習得したラットについて、Decremental Lever Pressing (DLP) paradigm 法 (刺激期に動物がバーを 1 回押す毎に 5% ずつ刺激電流値が低下) での訓練を行う。動物はいずれかのレバー押し後に押さなくなる。その電流閾値を不感時の電流値として測定する

17). なお、刺激電流値は 1 試行のレバー押しの回数が 4-6 回になるように設定し、その安定したラットについて薬物作用を調べる¹⁹⁾。

その結果、この脳内刺激による不快逃避行動の発現には、acetylcholine、serotonin、GABA 等が関係していることを明らかにした¹⁹⁾。これらの関連物質はこの逃避行動時の刺激閾値を上昇させ、それらの拮抗薬では刺激閾値を逆に低下させた。

b. 逃避反応に対する薬物作用；次に薬物作用に触れる。著者らは、DCG 刺激誘発逃避行動に対して benzodiazepine 系抗不安薬 (diazepam 等) は刺激閾値を上昇させ²⁰⁾、またその閾値上昇は GABA 拮抗薬 bicuculline で拮抗されること¹⁹⁾を明らかにした (図 5)。

これらのことより benzodiazepine 系薬物の作用機構の一つに、脳内快系に対する亢進作用、と共に不快系に対しては抑制作用が、さらにこれらの作用は GABA 神経系が関係していることが示唆された。また不快刺激の閾値上昇作用強度は bromazepam > diazepam > chlordiazepoxide の順であった。

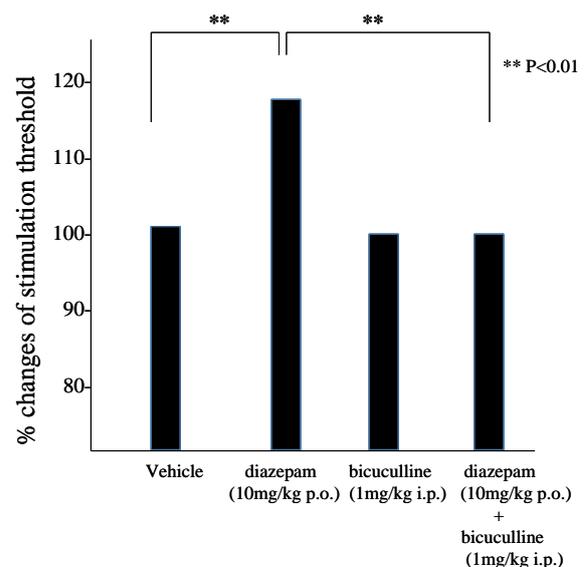


図5 背側中心灰白質刺激による逃避行動時の刺激電流閾値に対する diazepam の作用と bicucullin (GABA拮抗薬) での拮抗

一方、麻薬性鎮痛薬 morphine はこの部位の刺激閾値を用量依存的に上昇（抑制）し、麻薬拮抗薬の naloxone がこれに拮抗した²¹⁾。この作用は少なくとも morphine 受容体を介した作用、と共に GABA 神経系， dopamine 神経系の介在が関与しているとも考えられている²²⁾。

3. 脳内・快不快刺激の組み合わせによる葛藤状況の設定と薬物作用

a. 外側視床下部（LH）刺激と中脳背側灰白質（DCG）刺激の組み合わせによる葛藤状況の設定；抗不安作用の評価法として、従来から餌等とフットショックを組み合わせ、葛藤状況を設定法がある。一方、快・不快行動を示す脳内刺激部位として、自己刺激行動を示す内側前脳束領域と、また逃避行動等を示す脳室周辺系領域があることを前記したが、この部位の刺激の組み合わせによっても葛藤状況を設定できる可能性がある。

そこで、著者らは LH 刺激による自己刺激行動とフットショックの不快刺激による葛藤状況の設定²³⁾，さらにこの自己刺激行動と脳内の不快系の電気刺激の組み合わせを試み何れも葛藤状況の設定に成功した²⁴⁾。この方法は脳内作用関係部位に直接刺激により行動を惹起させているので薬物の作用機序を解明するのに利点が多い。

b. 脳内刺激による葛藤状況に対する薬物作用；ここで脳内自己刺激とフットショックの組み合わせ、LH自己刺激とミルク、並びに LH 自己刺激と DCG 刺激の組み合わせの葛藤状況への benzodiazepine 系薬物の作用について触れる。何れも benzodiazepine 系薬（diazepam 等）の少量で葛藤状況時のレバー押し反応が著明に亢進した（図6）^{23, 24)}。このような脳内刺激の組み合わせによる葛藤状況に対する抗不安薬の作用は、従来の餌類とフットショックの組み合わせによる葛藤状況に対する作用より感受性が

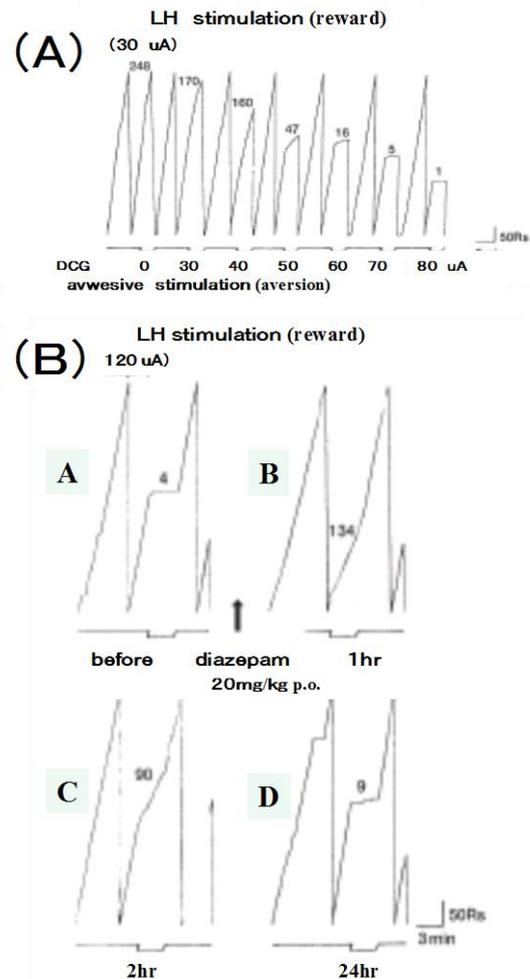


図6 外側視床下部（LH）刺激と背側中心灰白質（DCG）刺激による葛藤状況の設定（A）と diazepam の作用（B）

4. 抗不安薬は抗葛藤作用ばかりか動機付け行動維持作用があるか？—脳内自己刺激行動時の先行刺激効果の研究から—

高いことが示唆された。

うつ病、高齢者等における精神症状において意欲や動機づけの低下等はよくみられ、その治療法は課題となっている。その理由は、動機付けの脳内発現機序について明らかにされていないことが挙げられる。そこで、著者らは脳内 LH 自己刺激行動時、同脳部位の先行刺激（priming stimulation）を与えることにより著明な亢進効果（Priming Stimulation Effect, PSE）が見られることに注目し^{25, 26)}、動機づけ行動の一つに

なり得るかを検討し、さらに薬物の作用態度を調べた。

実験には、前記した LH 慢性電極植え込みラットで、スタート箱、ゴール部からなる走行路装置にて走行実験を行う。その際ゴール部でのレバーから得られる 1 回の報酬刺激に対する走行スピードを測定する。それを動機付けの強さ程度と判断した。走行直前に 10 回/10 秒の先行刺激を同部位に与えると、その走行スピードは著明に上昇する (PSE)^{25, 26)}。そこで著者らは、薬物作用を検討する際、報酬(reinforcement)を得るためにゴール部のレバーに走行する動物で、薬物応用時先行刺激条件下で報酬刺激を与えない状況(消去課程)で検討した。その結果、先行刺激条件下において、臨床上動機つけ亢進作用を示す可能性のある薬物、benzodiazepine 系薬物 diazepam で消去過程の遅延が認められ、PSE に対する亢進作用を確認した(図7)^{27, 28)}。また、dopamine 再取り込み阻害薬(GBR12909)等でもこの PSE に対する効果を認めている²⁹⁾。これらのことより、benzodiazepine 系薬物、また抗うつ薬の一部で、動機付け機能に影響する可能性がある。

5. 最後に

哺乳動物がある行動をとる時、そこには必ず行動を起こす動因が存在する。その動因にはそれを求める“快”と、それを避ける“不快”があり、それが普段の行動に繋がっている。一方、精神活動に影響する向精神薬の評価には、両側面からのアプローチが必要であり、さらに直接快・不快に関係する脳部位を電気刺激によって惹起される行動を調べることでより詳細な作用機構を追求することができる。

快行動には脳内内側前脳側系の電気刺激によって得られる自己刺激行動が、また不快に関しては、脳室周辺系刺激による逃避行動がある。前者の快行動には、主に脳内 dopamine 神経系の関与

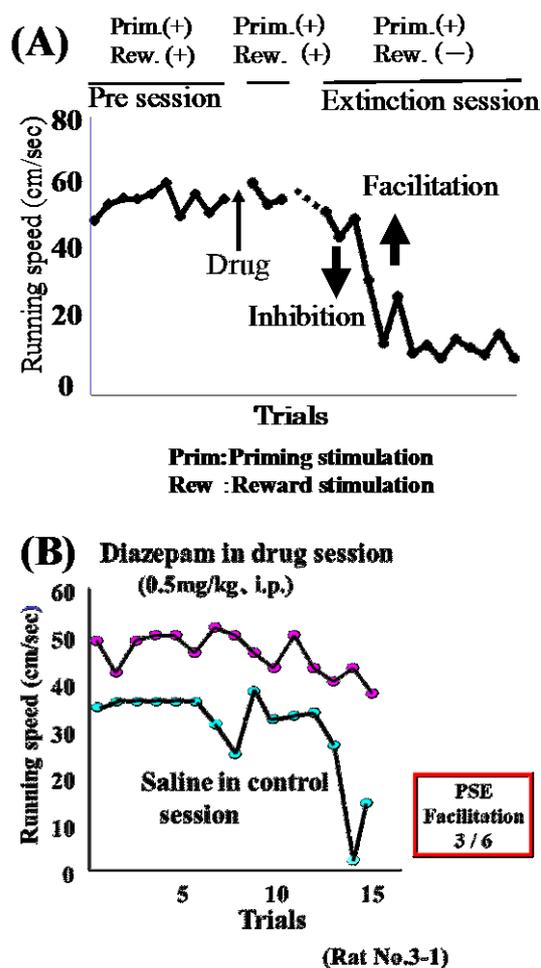


図7 脳内自己刺激行動における先行刺激効果 (Priming Stimulation Effect, PSE) 時の benzodiazepine 系抗不安薬 diazepam の作用 ; (A) 先行刺激条件と消去 (extinction) 過程時の薬物評価スケジュール (B) PSE 時の diazepam の効果

が、後者の不快行動には、脳内 acetylcholine 系, serotonin 系, GABA 系神経が関与していると言われている。

Benzodiazepine 系抗不安薬は、これらの行動に著明に影響する。前者の快行動には亢進作用を示し、さらに自動滴定法による刺激部位の閾値を調べてみると低下が認められる。一方、後者の不快行動については、脳内 acetylcholine 系, serotonin 系, GABA 系神経が関与し、その刺激からの逃避行動において刺激閾値を上昇させる。その中で、benzodiazepine 系抗不安薬は刺激閾値を上昇させるが、その上昇に対して GABA 拮

抗薬 biccuculline は拮抗する。これらのことより benzodiazepine 系薬物の作用機構として快系機構への亢進と不快系機構への抑制が関係し、いずれも脳内 GABA 神経系が関与している可能性がある。

一方、benzodiazepine 系薬の抗葛藤作用の評価に際して、脳内快・不快刺激の組み合わせにより葛藤状況を設定でき、従来の餌等・フットショックによる葛藤状況のそれより明確に確認できる。これらのことより、benzodiazepine 系薬の抗不安作用発現には、脳内快系機構の亢進と共に不快系機構の抑制に起因しているものと考えられる。

何れにしても情動に影響する薬物、特に抗不安薬は、精神の葛藤状況を改善することによって効果を示すが、その作用機構には脳内の“快・不快”の発現機構に密接に関係していることが伺える。

参考文献

- 1) Hess, W. R.; Stammganglien-Reizversuche. *Ber. ges. Physiol.*, 42, 554–555 (1928).
- 2) Hess, W.R. & Brugger, M.; Das subcortikale Zentrum der affektiven Abwehrreaktion, *Helvetica Physiol. Acta*, 1, 33–52(1943).
- 3) Kluver, H. & Bucy, P.; Preliminary analysis of function of the temporal lobe in monkeys. *Arch. Neurol.*, 42, 979–1000 (1939).
- 4) Hunsperger, R.W.; Affektreaktionen auf Elektrische Reizung im Hirnstamm der Katze. *Helvetica Physiol. Acta*, 14, 70–92 (1956).
- 5) Valenstein, E.S. Independence of approach and escape reaction. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 60, 20–30 (1965).
- 6) Olds, J. & Milner, P.; Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 47, 419–427 (1954).
- 7) Geller, I. & Seifter, J.; The effects of meprobamate, barbiturates, amphetamine and promazine on experimentally induced conflict in the rat. *Psychopharmacologia (Berl.)*, 1, 482–493 (1960).
- 8) Sidman, M.; Technique for assessing the effects of drugs on timing behavior. *Science*, 122, 925 (1955).
- 9) Gallistel, C.R., Boytim, Y., Gomita, Y. & Klebanoff, L.; Does pimozide block the reinforcing effect of brain stimulation? *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 17, 769–781 (1982).
- 10) Gomita, Y. & Gallistel, C.R.; Effects of reinforcement-blocking doses of pimozide on neural systems driven by rewarding stimulation of the MFB: A ¹⁴C-2-Deoxyglucose analysis. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 17, 841–845. (1982).
- 11) Gallistel, C.R., Gomita, Y., Yadin E. & Campbell, A.; Forebrain origins and terminations of the medial forebrain bundle metabolically activated by rewarding stimulation or by reward-blocking doses of pimozide. *J. Neuroscience*, 5, 1246–1261(1985).
- 12) Gomita, Y., Ichimaru, Y. & Moriyama, M.; Effects of benzodiazepines on low rate responding for low current brain stimulation rewards. *Jpn. J. Pharmacol.*, 33, 498–502 (1983).
- 13) Ichimaru, Y., Moriyama, M. & Gomita, Y.; Effects of antianxiety and antipsychotic drugs on DRL responding for brain stimulation. *Life Sci.* 32, 437–448 (1983).
- 14) Ichimaru, Y., Moriyama, M. & Gomita, Y.; Auto-titration technique using intracranial self-stimulation and effects of antianxiety drugs. *Jpn. J. Pharmacol.*, 39, 331–338 (1985).
- 15) Wise, R.A. Addictive Drugs and Brain Stimulation Reward. *Annu. Rev. Neurosci.* 19, 319–340 (1996).
- 16) Stephens, D.N., Voet, B.; Differential effects of anxiolytic and non-anxiolytic benzodiazepine receptor ligands on performance of a differential reinforcement

- of low rate (DRL) schedule. *Behav. Pharmacol.*, 5, 4–14 (1994).
- 17) Kiser, R.S. & Leibovitz, R.M.; Monoaminergic mechanisms in aversive brain stimulation. *Physiol. Behav.*, 15, 47–53 (1975).
- 18) Kiser, R.S., Leibovitz, R.M. & Germann, D.C; Anatomical and pharmacological differences between two types of aversive midbrain dorsal central stimulation. *Brain Res.*, 155, 331–342 (1978).
- 19) Moriyama, M., Ichimaru, Y., Gomita, Y. & Fukuda, T.; Effects of cholinergic drugs on aversive operant behavior induced by dorsal central gray stimulation in rats. *Jpn. J. Pharmacol.*, 39, 339–34 (1985).
- 20) Madhavan, A., Bonci, A. & Whistler, J.L.; Opioid-induced GABA potentiation after chronic morphine attenuates the rewarding effects of opioids in the ventral tegmental area. *J. Neuroscience*, 30, 14029–14035 (2010).
- 21) Gomita, Y., Moriyama, M. & Ichimaru, Y.; Effects of anxiolytic drugs on escape behavior induced by dorsal central gray stimulation in rats. *Physiol. Behav.*, 49, 125–129 (1991).
- 22) Moriyama, M., Gomita, Y., Ichimaru, Y. & Araki, Y.; Differential effects of morphine on operant escape behavior and aversive symptom induced by dorsal central gray matter stimulation in rats. *Jpn. J. Pharmacol.*, 55, 169–173 (1991).
- 23) Moriyama, M., Ichimaru, Y. & Gomita, Y.; Behavioral suppression using intracranial reward and punishment: Effects of benzodiazepines. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 21, 773–778 (1984).
- 24) Gomita Y & Ueki U.; “Conflict” situation based on intracranial self-stimulation behavior and the effect of benzodiazepines. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 14, 219–222 (1981).
- 25) Reid, L., Hunsicker, J.P., Kent, E.W., Lindsay, J.L. & Gallistel, C. R.; The incidence and magnitude of the priming effect in self-stimulating rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 82, 286–293 (1973).
- 26) Wasserman, E.M., Gomita, Y., & Gallistel, C.R.; Pimozide blocks reinforcement but not priming from MFB stimulation in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 17, 783–787 (1982).
- 27) Sagara, H., Kitamura, Y., Yae, T., Shibata, K., Suemaru, K., Sendo, T., Araki, H. & Gomita, Y. ; Motivational effect of nomifensine in the intracranial self-stimulation behavior in the Runway method. *Biol. Pharm. Bull.*, 31, 1036–1040 (2008).
- 28) Sagara, H., Yoshihisa Kitamura, Y., Toshiaki Sendo T., Hiroaki Araki, A. & Gomita Y.; Effect of diazepam on the runway method using priming stimulation of intracranial self-stimulation behavior. *J. Pharmacol. Sci.*, 107, 355–360 (2012).
- 29) Esumi, S., Sagara, H., Nakamoto, A., Kawasaki, Y., Gomita, Y. & Sendo, T. ; Effect of GBR12909 on affective behavior: Distinguishing motivational behavior from antidepressant-like and addiction-like behavior using the runway model of intracranial self-stimulation. *Behav. Brain Res.*, 243, 313–321 (2013).