薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
106 (5) 351—370 (1986)

精神異常発現薬 Phencyclidine の中枢神経系に対する作用

鍋島俊隆

名城大学薬学部，〒468，名古屋市天白区天白町八事裏山15

Effects of Phencyclidine, the Drug Induces Psychosis on Central Nervous System

TOSHITAKA NABESHIMA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Meijo University,
Nagoya, 468, Japan

Phencyclidine (PCP) is a major drug of abuse in the U.S. Unfortunately, the use of PCP may result in the development of psychotic behavior. PCP-induced psychosis is characterized by confusion, excitation, aggression, paranoia, hallucinations and delusions of grandeur and may evoke violent or suicidal behavior. Therefore, many patients suffering from PCP-induced psychosis have been diagnosed initially as schizophrenic. From this viewpoint, PCP is an important drug for investigating schizophrenia in animals. The neurochemical effects of PCP are not well defined at present, but it has been suggested that it interacts with: 1) dopaminergic neuronal system by releasing dopamine from synaptic vehicles at low doses, 2) serotonergic neuronal system as a direct agonist of serotonin₂ receptors at moderate to high doses, 3) opioidergic system by releasing met-enkephalin and/or by binding to opioid sigma receptors and 4) GABAergic neuronal system as an antagonist. It appears that the serotonergic, opioidergic and GABAergic neuronal systems may regulate the dopaminergic system in the development of PCP actions. The possibility to develop neuroleptics and nootropic drugs of new type, has been also suggested.

Keywords—phencyclidine (PCP); serotonergic; dopaminergic; GABAergic; opioidergic neuronal system; tolerance; drug abuse; serotonin receptor subtype; opioid receptor subtype

1. はじめに

Phencyclidine [PCP: 1-(1-phenylcyclohexyl)-piperidine] (Fig. 1) は、当初は、麻酔薬として開発されたが、他の麻酔薬と異なり、呼吸抑制作用がなく、鎮痛効果も強く、鎮静作用があり治療係数が高く、また患者が環境から解離された感覚を持つため、解離型麻酔薬に分類された。しかし、その薬理作用は非常に多彩で、明確に1つのカテゴリーに分類できない。その用量により、また、服用後の時間経過に伴って興奮薬、幻覚薬、抑制薬、鎮痛薬などの作用が現れる。

上述したように、PCPは麻酔薬としてすぐれた性質を示したが、PCPを処置された患者の約3割が術後、麻酔からの回復過程に精神錯乱状態となり、幻覚、異常興奮、思考障害を示し、ヒトへの適用があきらめられた。^{1,2)}

しかし、PCPは1970年代に入り、アメリカの薬物乱用者の間で、PCPによる陶酔作用、幻覚作用、外来刺激に対する感受性の変化並びに外界からの解離作用を期待して繁用されるようになり、現在で

Fig. 1. Chemical Structure of 1-(1-Phenylcyclohexyl)piperidine-HCl (Phencyclidine; PCP)

C₁₇H₂₆ClN, M_r 279.88; mp 233—234°C.

は、もっとも頻繁に乱用される薬の1つとなっている。乱用の拡大とともに PCP-psychosis と呼ばれる精神分裂病にみられる症状と酷似した症状を呈する患者が急増し、それに伴い家庭内暴力及び家庭の崩壊などが増加し、日本でのヒロポンのように社会問題となっている。

このように、社会でのこの薬の占める重要性和比較して、研究は他の乱用薬物ほど進展していないのが現状である。しかし、PCP-psychosis 患者が急増し、精神分裂病患者に PCP を投与するとその症状が悪化すること、従来の精神分裂病治療薬でも PCP-psychosis が改善されることなどから、PCP を用いて精神分裂病のモデル動物を作製し、①精神分裂病の発現機構を神経化学的に解明する試み、②新しいタイプの精神分裂病治療薬としての PCP antagonist の検索、③ PCP 受容体の発見に伴う、内因性の精神分裂病発現ペプチドの検索などの研究が進行中で、その成果が蓄積されつつある。

現在までの PCP 研究の成果は、National Institute of Drug Abuse により出版された PCP (Phencyclidine) Abuse: An Appraisal,³⁾ PCP (Phencyclidine): Historical and Current Perspectives⁴⁾ 及び Phencyclidine and Related Arylcyclohexylamines: Present and Future Applications,⁵⁾ Phencyclidine (PCP), 精神異常発現薬: その神経薬理学的作用⁶⁾ に詳しいので、詳細については、上記単行本又は総説を参照されたい。ここでは、中枢神経系に対する PCP の作用についての我々の実験結果を中心に述べる。

2. PCP の有害作用、耐性及び依存性の形成

PCP は、有害作用が強く、ほとんどの服用者が運動失調、言語障害(どもり)、不安、方向感覚の消失、幻聴などを経験する。また、PCP を一度服用しただけで、PCP-psychosis と診断されるような興奮、攻撃、パラノイア、幻覚、誇大妄想、乱暴な行動、錯乱などの症状が数日から数週間続き、時には自殺を試みるがよく知られている。これらの有害作用がよく知られているにもかかわらず、PCP が乱用される理由は、よく分かっていないが、PCP が安価で他の乱用薬と比べて入手が容易なこと、密売業者により PCP が他の高価な乱用薬として街頭で売られていること、乱用者は、しばしば記憶喪失状態となり、有害作用を覚えていないことなどの理由が考えられている。^{2, 8-8)}

一方、PCP を反復服用すると、初期には不眠、食欲減退などが起こり、後期には自殺を試みるような抑うつ、不安状態となったり、パラノイアとなり、暴力行為をするようになる。また、PCP-psychosis として治療された患者の約 1/4 がその後 PCP を使用していないのに精神分裂病と診断されて再入院する。⁹⁾ このように長期にわたる精神異常に陥らせる PCP の役割は、まだよく分かっていないが、潜在的な精神分裂病を誘発する引き金に PCP はなるのではないかと考えられている。

更にまた、PCP の使用を中止すると、PCP を欲しがったり、感情鈍麻、抑うつ、不眠などの退薬症候がみられ、⁷⁾ 使用中止後長期間経過したあとも、フラッシュバック現象が観察されている。¹⁾ 更に、慢性的に使用すると耐性が形成されることも報告されている。²⁾

2.1. PCP による健忘作用

上述したように、臨床上 PCP の服用後、方位感覚の失見当識がみられ、また PCP による作用から覚醒後には記憶の喪失が認められることが報告されている。そこでまず最初に、近年人口の老齢化が進み、その対策が急がれているので、抗痴呆薬開発のための健忘動物モデルが PCP で作製できるかどうか、更に、PCP による健忘はどの神経系を介しているかを検討した。

実験には、ddY 系雄性マウスを用い受動的条件回避反応及び電撃ショックからの逃避反応の学習を同時に測定する方法¹⁰⁾で PCP による健忘惹起作用を調べた。Fig. 2 に示すように、訓練時、step-down latency 3—15 秒及び escape latency 15—60 秒を示すマウスを選び、訓練直後に PCP を投与し、24 時間後に保持試行を行ったところ、saline (SAL) 投与

Fig. 2. Effects of Post-Training Treatment of PCP on the Retention of Passive Avoidance and Escape Learning Responses in Mice^{11,12)}

The numbers in parentheses indicate the number of animals per group. TTI: Training-treatment interval. a) $p < 0.05$, b) $p < 0.01$, c) $p < 0.0025$ vs. each vehicle-treated group. d) $p < 0.05$, e) $p < 0.0025$ vs. PCP (30 mg/kg; TTI 0 min)-treated group.

群では、電撃を回避及び逃避するために *step-down latency* が、200 秒以上に延長し、*escape latency* が、5 秒以下と短縮していた。両指標の間には、有意な逆相関が得られた。このことから両指標は、学習の指標となるものと思われる。PCP の投与量を 10–30 mg/kg に増加すると、用量依存的に、*step-down latency* が短縮し、*escape latency* は、逆に延長した。この結果は、PCP はヒトと同じようにマウスに健忘を惹起する作用が、あることを示している。PCP (30 mg/kg) の投与時間を訓練直後から 10, 30 及び 60 分後とすると、PCP による *step-down latency* 及び *escape latency* に対する作用は、時間経過に伴って減少した。したがって、PCP は記憶の過程に影響して健忘を惹起するのかもしれない。PCP のこの作用は、*physostigmine* 及び *naloxone* (NAL) によって拮抗されたので、PCP は *acetylcholine* (ACh) 神経系の機能を低下し、逆に *opioid* 神経系の機能を賦活することによって健忘を惹起することが考えられた。^{11,12)} 近年、PCP 受容体が発見され、PCP は、PCP 受容体の他にも *opioid sigma*,¹³⁾ *serotonin₂* (5-HT₂)^{14–16)} 及び ACh¹⁷⁾ 受容体とも相互作用を持つことが報告されているので、*in vitro* での PCP のシナプス膜への結合実験又は、PCP による健忘動物モデルを作製し PCP の誘導体の中に上記受容体への結合又は健忘惹起作用に拮抗する物質があるかどうかスクリーニングすることにより新しいタイプの抗痴呆薬が開発される可能性がある。

2.2. PCP に対する依存性及び耐性 PCP は、乱用薬であるので連続して服用されることが多い。上述したように PCP を連用すると種々の症状がみられ、耐性が形成されたり、退薬症候も認められている。そこで、動物では、PCP の強化効果が PCP を自己投与をするかどうかによって、検討されたり、退薬した時に、退薬症候が出るかどうか、更にまた、連続投与することによって耐性が形成されるかどうかなどが検討されている。サル、^{18–20)} イス²¹⁾ 及びラット²²⁾ は、PCP を自己投与することが知られており、サルでは、痙攣、発声、²³⁾ 下痢、立毛、持続勃起、高反応性、痙攣、発声¹⁹⁾ などの退薬症候が認められる。ラットでは、退薬症候が認められないとされていたが、1985 年になり自然休薬により立毛、聴原性痙攣発作に対する感受性の増加、体重、探索行動及び運動協調性の減少が起こることが報告された。²⁴⁾ 我々も、PCP 耐性ラットに 5-HT 受容体遮断薬を投与した時に、飛び上がり行動 (*jumping*)、濡れた犬がするような身体をふる行動 (*wet-dog shake*)、眼瞼下垂、体重減少などの退薬症候を認めており、小動物でも PCP に対する依存性が形成されることを明らかにした。²⁵⁾ この依存性動物モデルを使用すれば、慢性的に PCP を乱用している患者の治療法の検討や依存性の機構の検討が可能かと思われる。

PCP を慢性的に乱用すると耐性が形成される。動物でもサル、^{19,26,27)} ラット^{16,28–31)} 及びマウス^{32–46)} に、PCP を連続投与すると耐性が形成されることが知られている。

PCP について研究を始めることにしたのは、米国留学中 (1978.11–1981.4) に *pentobarbital* 及び *morphine* の耐性形成の機構について研究をしており、PCP による薬理作用に対する耐性の形成についての研究は少なく、しかも、マウスでは *Pinchasi* らの ACh 神経系についての報告以外見当らず、その頃、PCP 乱用の弊害について TV でも何度も取り上げられていたからである。そこで、PCP の耐性について片手間にやってみようと思ったのが、今日まで PCP と付き合う切っ掛けとなり、未だ結論は出ていないが、PCP 耐性について記述するのは、個人的には非常に感慨深いものがある。そのような経過があり、薬物乱用者は、単独の薬物のみでなく種々の薬物を併用しているので、最初に行った実験は、*pentobarbital* と併用した時 PCP によって惹起される運動協調性の阻害作用がどう変化するかを検討した。*Pentobarbital* の急性投与では、PCP の作用が増強され、*pentobarbital* 耐性マウスでは PCP の作用が減弱していた。これは、PCP の血清及び脳内濃度が *pentobarbital* によって影響を受けているためであることを明らかにした。PCP も *pentobarbital* も肝ミクロゾームのチトクローム P-450 で代謝されるので、この酵素系が関与していることが考えられた。⁴⁵⁾

そこで、研究室の片隅に *Alzet* の浸透圧ミニポンプがあったので、これを使用して PCP に対して耐性を形成させた時に肝ミクロゾーム系の酵素がどのような影響を受けるか検討した。耐性形成能は、PCP による運動協調性の消失作用を指標とした。Fig. 3 に見られるように PCP を 1 日当たり 1–3 mg 供給することができるポンプを背部皮下に植え込むと、その 2 時間後までは、マウスを細い棒の上に乗せると、すべてのマウスが運動協調性を保つことができず、棒から落ちる。しかし、このミニポンプは、7 日間連続して同じ濃度の PCP を生体内に供給することができるにもかかわらず、耐性が形成され、低用量の PCP では、運動協調性を回復した。5 日後にポンプを取り出しその 1 日後に PCP (25 mg/kg) を *i.p.* 投与すると PCP ポンプの用量に依存して耐性が形成さ

れていた。同様に、耐性形成の程度は、PCP ポンプの植え込み時間にも依存していた。PCP の薬理作用に耐性となったマウスでは肝ミクロゾームのチトクローム P-450、チトクローム b_5 及び NADPH チトクローム c 還元酵素の含量又は、活性が上昇していた (Table I)。これらの変化に対応して、脳及び血清中での PCP の半減期が短くなっていた (Table II)。これらのことからマウスにおける PCP 耐性には、一部肝ミクロゾームでの酵素系の誘導が、重要な役割を演じていることが明らかとなった。³⁶⁾

1981 年に帰国後、PCP 耐性について、もう少し研究を進めるつもりであったが、Alzet の浸透圧ミニポンプは高価であり、日本の研究室では、自由に購入することができなかった。一方、pentobarbital や morphine の耐性の研究では、背部皮下への簡便なペレット植え込み法が繁用され、研究が著しく進展している。そこで、PCP のペレットを使用して耐性を形成する方法を検討した。Pentobarbital 及び morphine の場合には、ペレットから生体内への

Fig. 3. Motor Incoordination Produced by PCP Pump Implantation³⁶⁾

Four groups of mice were implanted with a saline or a PCP pump (1, 2 or 3 mg/d) for 5 d. The % fall at different times after the PCP-pump implantation was recorded. The numbers in parentheses indicate the number of animals per group.

○—○ saline pump, 1 μ l/h/mouse (5); ●—● PCP pump, 1 mg/d/mouse (5); ▲—▲ PCP pump, 2 mg/d/mouse (5); □—□ PCP pump, 3 mg/d/mouse (5).

TABLE I. Effects of PCP Pump Implantation of Hepatic Cytochrome P-450 Systems^{a), 36)}

Treatments	Cytochrome P-450 (nmol/mg)	Cytochrome b_5 (nmol/mg)	NADPH dehydrogenase (nmol/mg/min)	NADPH-cytochrome c reductase (nmol/mg/min)
Saline (5 d)	0.836 $\pm$ 0.017	0.444 $\pm$ 0.010	13.9 $\pm$ 0.83	93.0 $\pm$ 1.92
PCP (1 mg/d/mouse $\times$ 5 d)	0.848 $\pm$ 0.015	0.498 $\pm$ 0.005 ^{c)}	14.0 $\pm$ 1.12	88.6 $\pm$ 1.28
PCP (2 mg/d/mouse $\times$ 5 d)	0.934 $\pm$ 0.010 ^{b)}	0.543 $\pm$ 0.07 ^{c)}	16.3 $\pm$ 0.98	105.3 $\pm$ 2.42 ^{b)}

a) Mice were implanted with a saline or a PCP pump (1 or 2 mg/d) for 5 d, after which time the pumps were removed. Twenty-four hours after removal, each mouse was killed. $n=5-6$. Data are the means $\pm$ S.E.M. b) $p<0.01$, c) $p<0.001$ vs. saline group.

TABLE II. Effects of PCP Pump Implantation on the Half-lives of PCP^{a), 36)}

Treatments	Time after PCP (min)	Brain		Serum	
		Concentration of PCP (μ g/g)	Half-life (min)	Concentration of PCP (μ g/ml)	Half-life (min)
Saline (5 d)	15	2.344 $\pm$ 0.313		0.589 $\pm$ 0.117	
	45	0.923 $\pm$ 0.030	28.0	0.250 $\pm$ 0.013	32.0
	90	0.368 $\pm$ 0.040		0.118 $\pm$ 0.005	
PCP (1 mg/d/mouse $\times$ 5 d)	15	1.778 $\pm$ 0.291		0.499 $\pm$ 0.020	
	45	0.458 $\pm$ 0.103 ^{c)}	24.5	0.171 $\pm$ 0.008	28.5
	90	0.199 $\pm$ 0.031 ^{c)}		0.082 $\pm$ 0.007 ^{d)}	
PCP (2 mg/d/mouse $\times$ 5 d)	15	1.046 $\pm$ 0.108 ^{d)}		0.420 $\pm$ 0.023	
	45	0.349 $\pm$ 0.035 ^{e)}	18.5	0.163 $\pm$ 0.009 ^{e)}	29.0
	90	0.169 $\pm$ 0.023 ^{d)}		0.096 $\pm$ 0.008 ^{b)}	

a) Mice were implanted with a saline or a PCP pump (1 or 2 mg/d) for 5 d, after which time the pumps were removed. Twenty-four hours after removal, mice were injected with PCP (100 μ Ci/10 mg/kg, *i.p.*) and killed at 15, 45 and 90 min after the injection for determination of PCP concentration. $n=4-5$. Data are the means $\pm$ S.E.M. b) $p<0.05$, c) $p<0.02$, d) $p<0.01$, e) $p<0.001$ vs. saline group.

薬物の急速な移行を防ぐため体液に溶解性の悪い **free base** を賦形剤と均等に混合してペレットを作製している。我々も、**PCP free base** を使用して同様な方法でペレットを作製した。浸透圧ミニポンプを使った実験結果からは少なくとも **10 mg** 程度の **PCP** を含有したペレットの開発が期待されたが、**2 mg** の **PCP** を含有するペレットを植え込んだ時ですら、全動物が植え込んで間もなく死んでしまった。そこで **PCP** の固い小さなペレットを核として、その回りを賦形剤で包むという二重ペレットの形にして、**PCP** の溶出速度を遅らせることを試みた。この場合には、**PCP** が溶出しないためか植え込んで **10 日後** になっても **PCP** の薬理作用がまったく認められなかった。次に **PCP** の顆粒を作製し、これを一定量、賦形剤で包んだペレットを作製した。この場合には、**10 mg** のペレットでは、**5 日間**での致死動物が **5%**、**15 mg** では **25%**、**20 mg** では **38%** と非常に少なく、しかも **PCP** による運動協調性の消失作用に対して耐性が用量依存的に形成された。ペレットからどの程度 **PCP** が溶出しているかは明らかではないが、**Fig. 4** から明らかのように連続投与群では、何度も **PCP** を投与しないと強い耐性が形成されないが、ペレット群では、植え込み **1 日後** にすでに強い耐性が形成されている。⁴⁰⁾ このように、ペレットを背部皮下に一度植え込むだけで強い耐性が形成されるので耐性及び依存性の研究をするのには、非常に簡便な方法である。しかし、上述したように **pentobarbital** や **morphine** の場合のように簡単にペレットが作

Fig. 4. Comparison of Degree of Tolerance Development between PCP Pellet Implanted and PCP Daily Injected Animals⁴⁰⁾

The group receiving PCP pellet was rendered tolerant by s.c. implantation of a 10 or 20 mg pellet. The motor incoordination after a challenge dose of PCP (20 mg/kg, *i.p.*) was measured at various day intervals following PCP pellet implantation. The score of motor incoordination of the animals implanted PCP were compared with those of animals that had received daily injections of PCP (10 or 20 mg/kg, *i.p.*). The numbers in parentheses indicate the number of animals per group. a) $p < 0.05$, b) $p < 0.01$ vs. control group. c) $p < 0.05$, d) $p < 0.01$ vs. daily injection group (Mann-Whitney U-test).

A) ●—● control, △—△ daily injection (10 mg/kg), □—□ 10 mg PCP pellet.
B) ●—● control, △—△ daily injection (20 mg/kg), □—□ 20 mg PCP pellet.

Fig. 5. Sex Differences in PCP-Induced Stereotyped Behaviors in Rats^{49,50)}

Rats were given PCP (7.5 mg/kg, *i.p.*) and stereotyped behaviors of each rat were recorded. Values are the means $\pm$ S.E.M. a) $p < 0.05$, b) $p < 0.01$ vs. male rats. (Analysis of variance).
 □ male, ▨ female.

TABLE III. Sex Differences in Development of Tolerance and Supersensitivity to the PCP-Induced Stereotyped Behaviors³¹⁾

Behaviors	Percentage tolerance index	Challenge doses of PCP	
		5 mg/kg	10 mg/kg
Sniffing ^{a)}	Female < Male	F(1, 48) = 3.1 (N.S.)	F(1, 48) = 7.3 ($p < 0.01$)
Rearing ^{a)}	Female < Male	F(1, 48) = 26.9 ($p < 0.01$)	F(1, 48) = 0.9 (N.S.)
Ambulation ^{a)}	Female < Male	F(1, 64) = 4.6 ($p < 0.05$)	F(1, 56) = 20.6 ($p < 0.01$)
Head-weaving	Female > Male	F(1, 48) = 28.8 ($p < 0.01$)	F(1, 48) = 304.1 ($p < 0.01$)
Turning	Female > Male	F(1, 48) = 637.4 ($p < 0.01$)	F(1, 48) = 42.2 ($p < 0.01$)
Backpedalling	Female > Male	F(1, 48) = 173.2 ($p < 0.01$)	F(1, 48) = 102.3 ($p < 0.01$)

a) Supersensitivity, N.S.: not significant.

$$\text{Percentage tolerance index} = \frac{\text{Mean behavioral score of chronic saline-pretreated animals}}{\text{Mean behavioral score of chronic PCP-pretreated animals}} \times 100$$

製できない。その上、研究室では、IR 分析用の錠剤作製機で 1 錠ずつ打錠しているので、非常に能率が悪い。製剤関係の方々の御協力が得られると幸いである。

PCP の薬理作用には、種差が知られているが、^{47,48)} 我々は、ラットで性差があり、メスの方が PCP の作用が強く発現することを見出した (Fig. 5)。性差は、肝の薬物代謝能の違い^{49,50)} 及び性ホルモン⁵¹⁾ の影響を受けて発現していることを明らかとした。次に、耐性形成能に性差があるか検討した。S.D. 系ラットに PCP (10 mg/kg) を 14 日間連投し、その 1 日後に PCP (5 及び 10 mg/kg) を投与し、PCP によって惹起される行動を観察したところ、臭いざぎ行動 (sniffing)、立ち上がり行動 (rearing) 及び歩く行動 (ambulation) には、逆耐性が形成され PCP を単回投与した群より行動量が増加し、逆に、ゆっくりした首振り行動 (head-weaving)、回転行動 (turning) 及び後ずさり歩行 (backpedalling) には耐性が形成され、これら行動の発現頻度は、減少した。逆耐性及び耐性形成能は、メスの方がオスより強かった (Table III)。ラットの場合には上記スケジュールで PCP を連投すると肝の代謝系はむしろ抑制されるので、主に中枢神経での機能変化によるものと考えられる。⁸¹⁾

3. PCP の Dopamine (DA) 神経系に及ぼす作用

PCP は、DA 神経系に主な作用点を有するヒロポンと同じように、精神分裂病様症状をヒトに惹起し、PCP-psychosis には、DA 遮断薬が有効である。⁶⁾ そこで、PCP の薬理作用における DA 神経系の役割について検討

した。DA 神経に富む、線条体を電氣的に破壊したり、⁵²⁾ 6-hydroxydopamine (6-OHDA) で化学的に DA 神経を破壊すると、⁵³⁾ PCP によって惹起される backpedalling, turning 及び head-weaving の発現頻度が減少した (Fig. 6)。これらの行動に DA 神経系が関与していることが考えられたので、PCP の薬理作用に対する DA 関連薬物の影響について調べた。PCP (2.5—7.5 mg/kg) による自発行動量の増加作用は、ヒロポンの少量により増強され、逆に、DA 神経毒 (6-OHDA) の脳室内投与、DA 受容体遮断薬、DA 自己受容体に結合する程度の少量の apomorphine によって抑制された。しかし、DA 合成阻害剤は PCP の作用に影響を及ぼさなかった。PCP は、自発行動を制御していると言われている側坐核での homovanillic acid (HVA) 含量を増加し、haloperidol (HAL) による HVA と 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) 含量の増加作用を増

Fig. 6. Effects of Bilateral Intrastriatal Injections of Kainic Acid (KA), 6-OHDA and 5, 6-DHT on PCP-Induced Stereotyped Behaviors⁵³⁾

□ sham-operation, ■ KA lesion, ▨ 5,6-DHT lesion, ▩ 6-OHDA lesion. The stereotyped behaviors induced by PCP were measured for the second 15-min time-period after the PCP administration. Values are the means $\pm$ S.E.M. of 5—8 rats. a) $p < 0.05$, b) $p < 0.01$ vs. sham-operated group.

Fig. 7. Time Courses of PCP-Induced DA-Dependent Behaviors in HAL- and Vehicle-Pretreated Rats⁵⁰⁾

Each group of 10—20 rats received a daily injection of HAL (4 mg/kg, *i.p.*) or vehicle for 7 d. Four days after the last injection, four groups of rats were given PCP (0, 2.5, 5 and 7.5 mg/kg, *i.p.*). In the experiment of antagonism by acute HAL, each group of 10 rats was given vehicle or HAL (0.25 mg/kg) at 45 min before the PCP (2.5 mg/kg) injection. The DA-dependent behaviors induced by PCP were evaluated by scoring system at four points during each of the four 15-min observation-periods after the PCP injection. Values are the means $\pm$ S.E.M.

△—△ chronic vehicle+saline, ◇—◇ chronic HAL+saline, ○—○ chronic vehicle+PCP, ●—● chronic HAL+PCP, ▲—▲ chronic HAL+acute HAL+PCP (2.5 mg/kg).

a) $p < 0.01$ vs. chronic vehicle+PCP, b) $p < 0.01$ vs. chronic HAL+PCP (Mann-Whitney U-test).

強していた。⁵⁴⁾ PCP (5 mg/kg) による他の行動 (sniffing, rearing, head-weaving, turning 及び backpedalling) も上記 DA 関連薬物で同様な影響を受けた。PCP は線条体でも DA 代謝を変化させていた。しかし、PCP (7.5 mg/kg) による head-weaving は、DA 受容体遮断薬の影響をうけなかった。⁵⁵⁾ 更に、上述したように PCP を連投すると、sniffing, rearing 及び ambulation など DA 神経系を介して発現する行動に逆耐性が認められた。³¹⁾ これらの結果は、PCP が DA 神経系に作用して、シナプス小胞に貯蔵されている DA の遊離を促進して行動変化を惹起していることを示唆している。

しかし、ヒロポンや apomorphine で惹起されるような、なめる行動 (licking), かむ行動 (biting) 及びかじる行動 (gnawing) などが PCP の用量を増しても認められないので、HAL で DA 受容体の感受性を増加させた時に、上記行動が認められるかどうか検討した。HAL 処置群では上記 DA agonist で惹起されるような行動が PCP (2.5 及び 5 mg/kg) によっても発現され、これらの行動は、HAL を急性投与すると消失した (Fig. 7)。PCP (7.5 mg/kg) では、対照群と HAL 処置群の間にこれら行動の発現頻度に差がみられなかったが、head-weaving 及び backpedalling の発現頻度は HAL 処置群で増加していた。⁵⁶⁾ PCP による licking, biting, gnawing は、*p*-chlorophenylalanine や *p*-chloroamphetamine (PCA) で 5-HT 神経系の機能を低下させても発現する。⁵⁷⁾

マウスでも PCP を単回投与すると線条体での HVA 含量が増加し、PCP 耐性とする DA 含量が増加し、代謝物には対照群との間に差が見られなくなった。⁵⁸⁾

以上の結果から、PCP は、ヒロポンとは違ってシナプス小胞に貯蔵されている DA を遊離することにより sniffing, rearing や ambulation などの行動変化を惹起していることが明らかとなった。しかし、正常動物では、5-HT 神経系によって DA 依存性の行動と言われている licking, biting や gnawing は抑制的に制御されていることが示唆された。

4. PCP の 5-HT 神経系に対する作用

PCP の脳での作用点を明らかにするため、5-HT 神経の細胞体のある縫線核の電氣的破壊⁵²⁾及び 5-HT 神経毒の 5,6-dihydroxytryptamine (5, 6-DHT) を線条体へ注入して、5-HT 神経を破壊⁵³⁾したところ、PCP により惹起される backpedalling と head-weaving の発現頻度が特異的に減少した (Fig. 6)。多くの幻覚薬は、インドール骨格を有しており、また、分裂病のインドールアミン仮説もあり、更に、PCP の 5-HT 神経系に対する作用についてはほとんど検討されていない上に、上述したように DA 神経系と 5-HT 神経系は、PCP の薬理作用の発現に当たって相互作用を持っているので 5-HT 神経系に対する PCP の作用について検討した。

まず、始めに PCP (2.5—7.5 mg/kg) によって惹起される sniffing, backpedalling, head-weaving 及び turning に 5-HT 関連薬物がどんな影響を与えるかラットで調べた。Monoamine を枯渇する reserpine, 5-HT 合成酵素阻害剤 *p*-chlorophenylalanine, 5-HT 受容体の遮断薬 cyproheptadine 及び 5-HT を枯渇する用量の PCA は、

TABLE IV. Effects of Drugs Attenuate 5-HT Neuronal Function on the PCP-Induced Stereotyped Behaviors in Rats⁵⁹⁾

Pretreatments			Stereotyped behaviors (scores/15 min)			
Drugs	Time ^{a)} (h)	Dose (mg/kg)	Sniffing	Backpedal- ling	Head- weaving	Turning
Vehicle	0.5	—	2.4±0.1	24.3±4.0	331.7±36.5	31.6±2.5
Reserpine	24	2.5	2.9±0.1	5.7±1.7 ^{b)}	96.9±10.6 ^{b)}	4.5±1.8 ^{b)}
	24	5	1.3±0.2 ^{b)}	2.1±0.8 ^{b)}	120.6±19.9 ^{b)}	8.0±2.7 ^{b)}
<i>p</i> -Chlorophenyl- alanine	72	300	2.7±0.2	2.7±0.2 ^{b)}	29.0±1.3 ^{b)}	5.5±1.4 ^{b)}
Cyproheptadine	0.5	1	1.6±0.2 ^{b)}	4.6±1.2 ^{b)}	110.6±10.3 ^{b)}	21.7±3.7 ^{b)}
	0.5	5	1.8±0.2 ^{b)}	5.1±2.2 ^{b)}	80.6±19.2 ^{b)}	7.9±2.7 ^{b)}
<i>p</i> -Chloro- amphetamine	48	20	2.4±0.2	2.0±0.8 ^{b)}	92.4±23.4 ^{b)}	3.7±2.0 ^{b)}

Values are the means±S.E.M. of 6—15 rats between 15 and 30 min after the administration of PCP (7.5 mg/kg, *i.p.*). a) Time before administration of PCP. b) *p*<0.01 vs. vehicle.

TABLE V. Effects of Drugs Potentiate 5-HT Neuronal Function on the PCP-Induced Stereotyped Behaviors in Rats⁵⁸⁾

Pretreatments			Stereotyped behaviors (scores/15 min)			
Drugs	Time ^{a)} (h)	Dose (mg/kg)	Sniffing	Backpedal ling	Head- weaving	Turning
Vehicle	0.5	—	2.6±0.4	4.1±0.1	93.7±13.2	5.2±1.3
Tryptophan	0.5	50	1.4±0.2 ^{b)}	6.9±1.8	191.6±15.7 ^{b)}	14.5±4.0 ^{b)}
p-Chloro- amphetamine	0.25	2.5	2.1±0.1	6.3±1.2	323.3±32.8 ^{b)}	16.4±2.7 ^{b)}
Imipramine	2.5	12.5	1.0±0.0 ^{b)}	8.6±2.5	220.0±23.4 ^{b)}	9.6±4.3
Pargyline	0.5	50	1.3±0.2 ^{b)}	4.2±0.6	188.0±18.4 ^{b)}	4.8±0.3

Values are the means±S.E.M. of 6—15 rats between 15 and 30 min after the administration of PCP (5.0 mg/kg, *i.p.*). *a)* Time before administration of PCP. *b)* $p < 0.01$ vs. vehicle.

Fig. 8. Effects of Pretreatment with PCA on Head-weaving and Head-twitch Induced by PCP

Rats were pretreated with PCA (10 mg/kg, *i.p.*). After 2 drug-free days the rats were challenged with PCP (8.5—12.5 mg/kg, *i.p.*) and the total number of head-weaving and head-twitch was recorded. Values are the means±S.E.M. of 7—8 rats. *a)* $p < 0.05$ vs. vehicle+PCP (Mann-Whitney U-test).

PCP によって惹起される sniffing 以外の行動をすべて抑制した (Table IV).⁵⁸⁾ 逆に, 5-HT 前駆体 tryptophan, 5-HT を遊離する用量の PCA, 5-HT の取り込み阻害剤 imipramine 及び monoamine oxidase の阻害剤 pargyline により head-weaving の発現頻度が増加した。Turning は, tryptophan 及び 5-HT を遊離する用量の PCA により発現頻度が増加した。Sniffing は逆に, これら薬物処置により減少した (Table V).⁵⁸⁾ Reserpine でラットを処置し, 休薬すると 5-HT の代謝回転及び 5-HT 受容体の感受性が上昇するが, この処置をしたラットに PCP を投与すると, PCP の薬理作用が著しく増強され, この作用は 5-HT 受容体遮断薬で拮抗された。⁵⁹⁾ 更にまた, reserpine 処置動物では, 5-HT agonist で認められる wet-dog shake が PCP によっても発現した。⁶⁰⁾

以上の結果は, PCP が 5-HT の間接的 agonist であることを示唆しているが, 5-HT 受容体へ直接的 agonist として作用することも次の結果から考えられた。すなわち, PCP の高用量 (8.5—12.5 mg/kg) をラットに投与すると, PCA により, あらかじめ 5-HT を枯渇させておいても対照群と同程度の早く小さな首振り行動 (head-

twitch) が認められた (Fig. 8).⁵⁹⁾ PCP (7.5 及び 10 mg/kg) は、投与後 30 分では 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) 含量を線条体及び視床-視床下部で増加させ、投与後 60 分では、逆に 5-HIAA 含量を大脳皮質、視床-視床下部及び中脳-延髄で低下させた。⁵⁹⁾ 視床-視床下部では 5-HT 含量は増加していた。Pargyline によって 5-HT の代謝を止めた状態で PCP を投与すると 5-HT の蓄積速度が増加していた。⁵⁹⁾ PCA による 5-HT 枯渇作用に対して PCP (10 mg/kg) は、線条体以外の脳部位においては imipramine と同程度の強さで拮抗した。⁵⁹⁾ しかし、PCP (5 mg/kg) は、5-HT 及びその代謝物含量になんら影響を及ぼさなかった。また、PCP は *in vitro* でも *in vivo* でも monoamine oxidase を阻害しなかった。⁵⁹⁾ 一方、マウスでは PCP (10 及び 20 mg/kg) は大脳皮質の 5-HT 含量のみを増加した。PCP 耐性マウスでは、大脳皮質の 5-HT 含量の変化は見られず、線条体で 5-HT 及び 5-HIAA 含量ともに増加しており、退薬 2 日後には、この変化は見られなくなった。⁴⁹⁾

以上の結果から、PCP は 5-HT の遊離を促進したり、再取り込みを抑えることによって 5-HT の間接的 agonist としての働きをしている他、用量によっては直接に 5-HT 受容体に agonist として作用をして 5-HT の遊離を逆にフィードバック的に抑制することも考えられた。

そこで、PCP が 5-HT 受容体に直接相互作用を示すかどうか、 $[^3\text{H}]5\text{-HT}$ と $[^3\text{H}]\text{sipiperone}$ 及び $[^3\text{H}]\text{ketanserin}$ を用いて検討した。Fig. 9 に示すように PCP は、 10^{-4}M の濃度でも 5-HT_1 受容体への $[^3\text{H}]5\text{-HT}$ の結合を 40% 程度しか阻害しなかったが、 5-HT_2 受容体への $[^3\text{H}]\text{sipiperone}$ の結合は、nM オーダーで抑制した ($\text{IC}_{50}=14.8\text{ nM}$).¹⁴⁾ PCP は、 $[^3\text{H}]\text{sipiperone}$ の結合の親和性に影響を与えず最大結合量を低下させた (Fig. 10).¹⁵⁾ PCP 及び 5-HT_2 受容体への $[^3\text{H}]\text{PCP}$ 及び $[^3\text{H}]\text{ketanserin}$ の結合は、SH 基阻害剤で容易に阻害される

Fig. 9. Displacement Curves Produced by Competing PCP, Sipiperone, 5-HT and 5-MeODMT for $[^3\text{H}]\text{Sipiperone}$ Specific Binding to 5-HT_2 Receptor (A) and by Competing PCP and 5-HT for $[^3\text{H}]5\text{-HT}$ Specific Binding to 5-HT_1 Receptor (B) in Rat Synaptic Membrane¹⁴⁾

Each drug was tested at the range of seven concentrations, in triplicate, at least three times.

●—● PCP; ▲—▲ 5-HT; ■—■ 5-MeODMT; ◆—◆ sipiperone.

Fig. 10. Scatchard Plots of $[^3\text{H}]\text{Sipiperone}$ Specific Binding to Rat Synaptic Membrane *in Vitro* in the Absence (○) and Presence of 20 nM PCP (●)¹⁵⁾

The values of dissociation constant (K_d) and maximum binding capacity (B_{max}) are the means of 3–4 independent determinations ($\pm\text{S.E.M.}$), each in triplicate. The mean values ($\pm\text{S.E.M.}$) for K_d (nM) and B_{max} (fmol/mg protein) were 0.655 ± 0.003 and 659.9 ± 4.7 in the absence versus 0.625 ± 0.106 and 494.3 ± 3.1 in the presence of PCP. The B_{max} values between two groups were significantly different ($p < 0.001$).

TABLE VI. Effects of Acute and Chronic PCP Administration of 5-HT₁ and 5-HT₂ Receptors in Rat Brain Synaptic Membrane¹⁶⁾

	Treatments		[³ H]Spiperone		[³ H]5-HT bound (fmol/mg protein)	
	1st—14th day	15th day	B_{max} (fmol/mg protein)	K_d (nM)	0.5 nM	10 nM
Control	Saline (2 ml/kg/d)	Saline	468.9 ± 8.1	0.83 ± 0.01	29.5 ± 1.3	497.0 ± 66.8
Acute	Saline	PCP (7.5 mg/kg)	469.1 ± 11.6	1.16 ± 0.03 ^{b)}	27.1 ± 2.2	495.7 ± 36.8
Chronic (tolerant)	PCP (10 mg/kg/d)	PCP (7.5 mg/kg)	332.0 ± 5.8 ^{b)}	0.77 ± 0.04	16.9 ± 1.5 ^{a)}	493.9 ± 53.3
Withdrawal (24 h)	PCP (10 mg/kg/d)	Saline	410.2 ± 11.5 ^{a, c)}	0.84 ± 0.02	26.8 ± 1.4	485.3 ± 26.8

The values for dissociation constant (K_d) and maximum binding capacity (B_{max}) are the means of 3—4 independent determinations (±S.E.M.), each in triplicate. a) $p < 0.01$, b) $p < 0.001$ vs. control group (Student t-test), c) $p < 0.01$ vs. tolerant group.

が、10 μ M の PCP とシナプス膜をブレインキュベーションしておき、SH 基阻害剤を加えても SH 基阻害剤の阻害作用はほとんど認められなかった。⁶¹⁾ このことは、PCP が PCP 受容体ばかりでなく 5-HT₂ 受容体にも結合することによって受容体での ketanserin 結合部位に対する SH 基阻害剤の攻撃を保護していることを示唆している。PCP は単回投与では 5-HT₂ 受容体への [³H]spiperone の親和性のみ低下させ、PCP 耐性動物では、最大結合量が低下していた。退薬により最大結合量は対照群のそれに回復する傾向がみられた。PCP 耐性動物では [³H]5-HT の 5-HT₁ 受容体への結合も高親和性部位で低下していた (Table VI).¹⁶⁾ PCP の連投で 5-HT₂ 受容体に down regulation が観察され、PCP が agonist 的に作用することが明らかとなった。この点を更に明確にするため PCP, methysergide 及び PCP+methysergide を連投し、[³H]PCP 及び [³H]ketanserin の PCP 受容体及び 5-HT₂ 受容体への結合がどう変化するか検討した。PCP 連投では PCP 受容体及び 5-HT₂ 受容体に down regulation が確認され、PCP によって惹起される head-weaving, head-twitch, turning 及び backpedalling の発現頻度が低下した。Methysergide の連投では、PCP による head-twitch の行動量のみが増加し、PCP 受容体、及び 5-HT₂ 受容体には up regulation が観察された。PCP+methysergide の連投では PCP による head-twitch の発現頻度が増加した以外は、PCP 連投群と変わらなかった。5-HT₂ 受容体には up regulation が認められたが PCP 受容体には変化がみられなかった。これらの結果から、PCP 結合部位と ketanserin 結合部位は一部オーバーラップしており、PCP は 5-HT₂ 受容体の agonist として head-twitch の発現頻度を増加していることが考えられた。⁶²⁾

一方、5-HT 神経毒、5,7-DHT で、5-HT 神経を損傷すると、シナプス前ニューロンからの 5-HT の遊離がこらなくなる。In vitro でこの動物の受容体の結合能を調べたところ、シナプス後膜の PCP, 5-HT₁ 及び 5-HT₂ 受容体の結合能が増加していた。このような処置をしたラットに PCP や 5-HT agonist の 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (5-MeODMT) を投与するとこれら薬物による head-weaving, head-twitch 及び turning などの行動量が増加した (Fig. 11).⁶³⁾ 更に、ラットに PCA を投与後 12 日たつと 5-HT 神経系は上記 5,7-DHT での処置動物と同じような状態となる。この動物に PCP を投与すると head-weaving, head-twitch 及び turning の発現頻度が増加し、[³H]ketanserin とともにやはり [³H]PCP の結合量も増加していた。Methysergide 存在下で [³H]PCP の結合実験を行うと、PCP の結合量の増加は認められないので、増加分は完全に 5-HT₂ 受容体と一致しているものと思われる (Table VII).⁶⁴⁾

以上の結果から、PCP は 5-HT₂ 受容体に結合して head-twitch を惹起していること、PCP による head-weaving 及び turning は、5-HT₁ 受容体とのなんらかの相互作用によって惹起されていることが明らかとなった。5-HT₂ 受容体へ直接作用する agonist は、現在のところなく PCP が最初の化合物であり、5-HT₂ agonist として今後種々の生理現象の解明のため利用が可能かと思われる。

Fig. 11. Effects of Sensitization in Post Synaptic 5-HT Receptors Induced by 5,7-DHT on PCP-Induced Behaviors⁶³⁾

Rats were pretreated with 5,7-DHT (100 μ g base/10 μ l/rat, *i.c.v.*). Sham-operated control rats were similarly injected with 10 μ l of saline-ascorbate vehicle. Desipramine (25 mg/kg, *i.p.*) was administered 4 h and again 1 h prior to the injection of 5,7-DHT. Rats were given PCP (5 and 10 mg/kg) 14 d after the injection of 5,7-DHT. a) $p < 0.05$, b) $p < 0.01$ vs. sham-treated group.

○—○ Sham; ●—● 5,7-DHT.

5. PCP の Opioid 神経系に対する作用

PCP の薬理作用は、種々の opioid 受容体 subtype (μ , δ , σ 及び κ) の agonist の薬理作用と類似している。たとえば、PCP は鎮痛作用、多幸感、体温変化、幻覚作用などを示し薬物弁別実験では *N*-allyl-normetazocine (SKF 10 047) や cyclazocine のような σ 受容体 agonist として弁別される。また、上述したように PCP は、PCP や 5-HT 受容体の他にも opioid σ 受容体に結合する。一方、opioid 神経系と DA 神経系の間に相互作用があることや精神分裂病に内在性の opioid peptide が関与しているのではないかという報告もある。そこで PCP の opioid 神経系に対する作用についても検討した。

まず、最初に PCP と同様に乱用されている morphine (μ 受容体 agonist) と PCP との併用実験を行った。Morphine (2—10 mg/kg) は、単独ではマウスの運動協調性になんら影響を与えないが PCP による運動協調性の

TABLE VII. Scatchard Analysis of Specific [^3H]5-HT, [^3H]Ketanserin and [^3H]PCP Bindings to Brain Synaptic Membrane from Saline-Treated (Control) and PCA-Treated Rats⁹⁴⁾

[^3H]Ligand	Treatments	Affinity	K_d (nM)	$B_{\max}$ (fmol/mg protein)
[^3H]5-HT	Control	High	0.38 ± 0.08	87.56 ± 11.19
		Low	8.56 ± 0.69	446.40 ± 33.90
	PCA-treatment	High	0.35 ± 0.06	102.68 ± 10.63
		Low	$41.66 \pm 4.20^{b)}$	$986.00 \pm 174.49^{a)}$
[^3H]Ketanserin	Control	High	0.06 ± 0.01	38.85 ± 2.12
		Low	6.39 ± 0.39	461.20 ± 13.66
	PCA-treatment	High	$0.12 \pm 0.02^{a)}$	$53.25 \pm 1.59^{b)}$
		Low	5.21 ± 0.26	451.47 ± 13.15
[^3H]PCP +SKF 10 047	Control	High	0.17 ± 0.03	13.25 ± 3.58
		Low	23.66 ± 0.69	1037.11 ± 27.21
	PCA-treatment	High	0.29 ± 0.04	$26.84 \pm 2.41^{a)}$
		Low	27.88 ± 2.39	$1540.21 \pm 88.39^{b)}$
[^3H]PCP +SKF 10 047 +methysergide	Control	High	0.20 ± 0.06	40.35 ± 2.99
		Low	12.92 ± 1.12	689.48 ± 30.09
	PCA-treatment	High	0.17 ± 0.02	40.77 ± 13.55
		Low	14.39 ± 4.22	621.76 ± 69.32

The values of dissociation constant (K_d) and maximum binding capacity ($B_{\max}$) are the means of 3–4 independent determinations ($\pm$ S.E.M.), each in triplicate. SKF 10 047: *N*-allylnormetazocine, *a*) $p < 0.05$, *b*) $p < 0.01$ vs. control.

Fig. 12. Effects of SKF 10 047 on PCP-Induced Sniffing, Head-weaving, Turning and Backpedalling

SKF 10 047 was administered *s.c.* 15 min before the PCP injection. Each bar shows the means $\pm$ S.E.M. of 8–10 animals. *a*) $p < 0.05$, *b*) $p < 0.01$ vs. saline + PCP (5 mg/kg), *c*) $p < 0.05$, *d*) $p < 0.01$ vs. saline + PCP (7.5 mg/kg) (Mann-Whitney U-test).

□ saline + PCP 5 mg/kg; ▨ saline + PCP 7.5 mg/kg; ▤ SKF 10 047 10 mg/kg + saline; ■ SKF 10 047 10 mg/kg + PCP 7.5 mg/kg.

阻害作用を著しく増強した。更に、morphine は PCP による ambulation 及び rearing の抑制作用、体温下降作用及び致死作用のいずれも増強した。^{33,65,66)} Morphine は、PCP によって惹起されるマウスの後肢を軸にして回転する行動 (pivoting) も増強した。⁶⁷⁾ しかし、PCP によって惹起される sniffing に対しては morphine は、マ

ウス⁶⁷⁾でもラット⁶⁸⁾でも抑制作用を示した。他の opioid 受容体の agonist のうち、内在性の opioid, enkephalin (delta 受容体 agonist) の誘導体 D-Ala²-Leu-enkephalin 及び D-Ala²-Met-enkephalinamide (delta and mu 受容体 agonist) は、両方ともマウスで PCP による運動協調性の障害作用及び pivoting を増強し、sniffing を抑制した。⁶⁷⁾ SKF 10 047 (sigma 受容体 agonist) は、ラットで PCP が惹起する turning 及び backpedalling を増強し (Fig. 12),⁶⁸⁾ マウスでの PCP による体温低下作用に拮抗した。⁶⁸⁾ 一方、ethylketocyclazocine (kappa 受容体 agonist) は、マウスでの PCP による体温変化を増強したが、⁶⁸⁾ ラットでは、PCP によって惹起される sniffing, head-weaving, turning 及び backpedalling をすべて抑制した。⁶⁹⁾ これらの morphine 及び ethylketocyclazocine の作用は、それぞれ、antagonist の NAL 及び MR-2266 [(−)-2-(3-furymethyl)-noretazocine] によって拮抗された。^{65,66,69)}

PCP によって惹起される行動のうち、体温変化及び pivoting は NAL によって拮抗され、^{66,67)} sniffing は逆に増強された。⁶⁷⁾ MR-2266 も PCP による体温上昇に拮抗した。しかし、NAL はマウスでの PCP による酢酸 writhing 抑制作用、運動協調性の障害作用になら影響を及ぼさず、同様に MR-2266 も naltrexone もラットでの head-weaving, backpedalling, turning 及び sniffing に影響を与えなかった。

Morphine 耐性マウスでは、上述した PCP によって惹起される行動量が減少し、PCP 耐性マウスでは morphine によって惹起される自発行動量の増加作用や鎮痛作用が減少していた。^{33,70)}

以上のように opioid 神経系に及ぼす PCP の薬理作用は、非常に複雑である。しかし、1) マウスでの体温低下には、mu 及び kappa 受容体が関与しており、体温上昇には sigma 受容体の関与が考えられること、2) マウスでの pivoting は、mu 又は delta 受容体を介して発現していること、3) マウスでの sniffing は、mu 又は delta 受容体を介する機構によって抑制を受けていること、4) ラットでの turning 及び backpedalling は sigma 受容体を介して発現しており、kappa 受容体を介する機構によって逆に抑制を受けていることなどが、明らかとなった。

Fig. 13. Effects of Thiorphan and/or Bestatin on PCP-Induced Turning in Rats⁷¹⁾

Thiorphan and bestatin were administered *i.c.v.* simultaneously just before the injection of PCP (5.0 mg/kg) or saline *i.p.* Turning was observed during a 3-min period 15, 30, 45, 60, 75 and 90 min after the PCP or saline *i.p.* administration. The numbers in parentheses show the number of animals. *a*) $p < 0.05$, *b*) $p < 0.01$ vs. saline+PCP group (Mann-Whitney U-test).

○—○ saline+saline; ●—● saline+PCP 5 mg/kg; △—△ thiorphan 50 µg+saline; ▲—▲ thiorphan 50 µg+PCP; □—□ bestatin 50 µg+saline; ■—■ bestatin 50 µg+PCP; ▼—▼ (thiorphan 25 µg+bestatin 25 µg)+PCP; ◆—◆ (thiorphan 50 µg+bestatin 50 µg)+PCP.

Fig. 14. Effects of NAL on the Potentiation of PCP-Induced Turning by Thiorphan and Bestatin in Rats⁷¹⁾

Thiorphan (50 µg) and bestatin (50 µg) were administered *i.c.v.* simultaneously just before the injection of PCP (5.0 mg/kg) or saline *i.p.* NAL (10 mg/kg) was administered *s.c.* 10 min before the injection of PCP. Turning was observed during a 3-min period 15, 30, 45, 60, 75 and 90 min after the PCP or saline *i.p.* administration. The numbers in parentheses show the number of animals. *a*) $p < 0.05$ vs. saline+(thiorphan+bestatin)+PCP group, *b*) $p < 0.05$ vs. saline+saline+PCP group (Mann-Whitney U-test).

□—□ saline+(thiorphan+bestatin)+saline; ○—○ saline+saline+PCP; ●—● saline+(thiorphan+bestatin)+PCP; △—△ NAL+saline+PCP; ▲—▲ NAL+(thiorphan+bestatin)+PCP.

上述したように内在性の opioid によって PCP の薬理作用が増強されたことから、PCP が内在性の opioid を介してその薬理作用を発現していることが考えられた。そこで、内在性の opioid, enkephalin の代謝酵素である enkephalinase 及び aminopeptidase の阻害剤を使用して、enkephalin の分解を抑制した時に PCP の薬理作用が増強されるかどうかを検討した。Thiorphan (50 μ g) と bestatin (50 μ g) を同時にラットの脳室内に投与しても行動上に変化は見られないが、PCP と併用すると PCP による turning の発現頻度が著しく増加した (Fig. 13). この thiorphan と bestatin の作用は、高用量の NAL (10 mg/kg) によって拮抗された (Fig. 14).⁷¹⁾ マウスで、enkephalin の誘導体が turning に似た行動 pivoting を増強したことなど考え合わせると、内在性の enkephalin の分解を阻害すると PCP の薬理作用のうちのいくつかが増強されることを示している。Thiorphan と bestatin のみでは PCP によって惹起される行動がみられないことから PCP は内在性の enkephalin の遊離を促進して turning を惹起している可能性がある。SKF 10 047 も turning を増強していたので、PCP が、まず opioid sigma 受容体に結合し、その結果 enkephalin が遊離されることも考えられる。

TABLE VIII. Effects of PCP on the Met-Enkephalin Levels in the Discrete Brain Areas of Mice^{a)} and Time Course of Effect of PCP in the Medulla Oblongata/pons^{b), 37, 73)}

Dose (mg/kg)	Met-enkephalin (ng/g wet tissue) ^{a)}						
	Striatum	Hypo-thalamus	Medulla oblongata/pons	Midbrain	Cortex	Cerebellum	Hippocampus
PCP 0	2024 $\pm$ 119 (12)	1255 $\pm$ 97 (4)	508 $\pm$ 12 (12)	443 $\pm$ 13 (4)	369 $\pm$ 28 (4)	180 $\pm$ 7 (4)	None
5	2430 $\pm$ 305 (4)	1399 $\pm$ 88 (4)	437 $\pm$ 24 ^{c)} (4)	364 $\pm$ 31 (4)	374 $\pm$ 37 (4)	N.D.	None
10	2297 $\pm$ 139 (4)	1247 $\pm$ 109 (4)	433 $\pm$ 16 ^{c)} (4)	444 $\pm$ 33 (4)	308 $\pm$ 4 (4)	N.D.	None
20	2077 $\pm$ 19 (4)	1264 $\pm$ 117 (4)	405 $\pm$ 18 ^{e)} (4)	343 $\pm$ 9 ^{e)} (4)	322 $\pm$ 19 (4)	N.D.	None

Dose (mg/kg)	Met-enkephalin (ng/g wet tissue) in the medulla oblongata/pons ^{b)}		
	Time after administration (min)		
	30	60	120
PCP 0	501 $\pm$ 23 (4)	521 $\pm$ 22 (4)	502 $\pm$ 21 (4)
5	508 $\pm$ 22 (4)	437 $\pm$ 24 ^{c)} (4)	522 $\pm$ 30 (4)
10	417 $\pm$ 20 ^{d)} (4)	443 $\pm$ 16 ^{c)} (4)	415 $\pm$ 19 ^{d)} (4)

a) Mice were sacrificed by microwave irradiation 60 min after the PCP administration, *i.p.* b) Mice were sacrificed by microwave irradiation 30, 60 and 120 min after the PCP administration, *i.p.* Each sample of the discrete brain areas was the pool from 3 brains. The numbers in the parentheses show the number of experiments. Values are the means $\pm$ S.E.M. c) $p < 0.05$, d) $p < 0.01$, e) $p < 0.001$ vs. control group. N.D.: not determined.

TABLE IX. Effects of Chronic PCP Administration on the Met-Enkephalin Levels in the Discrete Brain Areas of Mice^{37, 30)}

Treatments	Met-enkephalin (nmol/g wet tissue)				
	Striatum	Hypothalamus	Medulla oblongata/pons	Midbrain	Cortex
Control	3.25 $\pm$ 0.15 (5)	2.13 $\pm$ 0.20 (5)	0.95 $\pm$ 0.09 (5)	0.59 $\pm$ 0.05 (5)	0.64 $\pm$ 0.02 (5)
PCP tolerant	4.59 $\pm$ 0.19 ^{c)} (5)	2.47 $\pm$ 0.28 (5)	0.92 $\pm$ 0.08 (5)	0.58 $\pm$ 0.02 (5)	0.63 $\pm$ 0.03 (5)
PCP withdrawal					
24 h	4.63 $\pm$ 0.33 ^{b)} (5)	2.57 $\pm$ 0.11 (5)	0.85 $\pm$ 0.08 (5)	0.64 $\pm$ 0.04 (5)	0.63 $\pm$ 0.02 (5)
48 h	3.56 $\pm$ 0.17 ^{b, d)} (5)	2.09 $\pm$ 0.28 (5)	0.90 $\pm$ 0.05 (5)	0.62 $\pm$ 0.01 (5)	0.68 $\pm$ 0.03 (5)

Mice were administered daily either saline or PCP (10mg/kg, *i.p.*) for 7 d and withdrawn PCP for 1 or 2 d. Mice were sacrificed by microwave irradiation 60 min after the last administration of saline or PCP. Each sample of the discrete brain areas was the pool from 3 brains. The numbers in the parentheses show the number of experiments. Values are the means $\pm$ S.E.M. a) $p < 0.05$, b) $p < 0.01$, c) $p < 0.001$ vs. control group, d) $p < 0.05$ vs. tolerant group.

PCP による薬理作用に内在性の enkephalin が関与していることが示唆されたので、PCP 投与後に脳内の Met-enkephalin がどのような影響を受けるか高速液体クロマトグラフィーを用いて検討した。⁷²⁾ PCP の単回投与によって延髄・橋及び中脳での Met-enkephalin 含量が低下し (Table VIII),^{87,78)} PCP 耐性マウスではこれらの変化は認められず、線条体で逆に Met-enkephalin の含量が増加していたが、退薬により徐々に対照群のレベルに戻った (Table IX).^{37,89)} 上述したように、morphine は PCP による行動変化を増強するが PCP と morphine を併用すると、midbrain の Met-enkephalin 含量の低下が促進され、この時 HVA 含量の増加が、逆に増強された。⁷⁴⁾

これらの結果から PCP は、内在性の Met-enkephalin を遊離し、この Met-enkephalin が、delta 受容体を介して DA 神経系を賦活化し pivoting を惹起していることが示唆される。しかし、opioid 神経系と DA 又は 5-HT 神経系との相互作用については今後の検討課題である。

6. PCP の γ -Aminobutylic Acid (GABA) 神経系に対する作用

中枢神経系において、GABA 神経系は、DA 神経系を抑制的に支配していることが知られている。精神分裂病の DA 過剰仮説に従うと GABA 神経系の機能低下によっても DA 神経系が賦活化され、精神分裂病が悪化するはずである。一方、低用量の PCP による ambulation の亢進作用は GABA 受容体の直接的及び間接的 agonist によって抑制されることが知られている。^{75,76)} そこで、PCP が GABA 神経系に直接作用するかどうかを検討した。

In vitro で PCP は、^[3H]GABA のシナプス膜への結合の親和性を低下し、最大結合量を減少させ、⁴²⁾ ^[3H]-GABA の小脳切片よりの遊離を抑制した。³⁴⁾ 高用量の PCP (40 mg/kg) を単回投与すると線条体からの ^[3H]-GABA の遊離が低下し、³⁴⁾ glutamic acid decarboxylase (GAD) の活性が増加した。⁴²⁾ しかし、^[3H]GABA のシナプス膜への結合、GABA 及び glutamate 含量、GABA transaminase (GABA-T) の活性には変化はみられなかった。^{41,42)} 一方、PCP 耐性動物では ^[3H]GABA のシナプス膜への結合の解離定数及び最大結合量、GAD 活性及び GABA 含量が増加していた。^{41,42)} しかし、glutamate 含量及び bicuculline に対する痙攣閾値が低下し、GABA-T の活性及び ^[3H]GABA の遊離には、変化がみられなくなった。^{84,42)}

以上の結果は、PCP が GABA antagonist 的に GABA 神経系に作用して、GABA 神経系の機能を低下していることを示唆している。PCP 耐性動物では PCP の急性投与で GABA の遊離が抑制されるのでそれを代償するために GAD 活性が増加し、glutamate から GABA が産生され易くなっておりしかも、GABA 受容体の数が増加するものと思われる。

7. まとめ

PCP は、非常に多くの神経系に作用し、多彩な薬理作用を発現する。ここでは、数種の神経系に対する PCP の薬理作用について、著者らの実験結果を中心として記述した。PCP の中枢神経系への作用点をまとめると、DA 及び 5-HT 神経系では Fig. 15 のようになると思われる。すなわち、PCP 低用量 (2.5—5 mg/kg) では、sniffing, hyperactivity, rearing などの行動を惹起するが DA agonist のように用量を増加しても licking, gnawing や biting は惹起しない。PCP の用量を 5—7.5 mg/kg とするとこれら行動は抑制され head-weaving, backpedalling, turning や head-twitch のような行動が発現するからである。DA 受容体の感受性を増加させたり、5-HT 神経系の機能を低下させておき、PCP を投与すると、PCP (2.5—5 mg/kg) でも、licking, gnawing, biting のような行動が見られることから PCP の用量を高めると PCP が主に 5-HT 神経系に働きその結果、5-HT 神経系によって DA 神経系の機能が抑制されることが考えられる。このことは、PCP に耐性とする 5-HT 神経系の機能が低下し、逆に DA 神経系の機能が亢進してくることからも支持される。

PCP の低用量では PCP は、5-HT の遊離や再取り込みの阻害作用によって 5-HT₁ 受容体に主に作

Fig. 15. Postulated Action Sites of PCP in 5-HT and DA Neuronal Systems

Fig. 16. PCP/sigma/5-HT₂ Receptors

いることが考えられる。5,7-DHT や PCA でシナプス前神経の 5-HT を枯渇しておくとシナプス後膜の 5-HT 受容体の感受性が増大するがこのような処置をした動物で PCP による head-twitch 行動が増加すること、更にまた、PCP を連投すると head-twitch の発現頻度が低下するが、5-HT₂ 受容体の遮断薬 methysergide を連投し 5-HT₂ 受容体の感受性を増加させた動物では PCP による head-twitch の頻度が上昇することなどは、この仮説を支持する。5-HT₂ 受容体への [³H]ketanserin の結合の最大結合量と [³H]PCP の結合の最大結合量の変化が種々の処置で並行して動くこと、*in vitro* の結合実験では PCP は、5-HT₂ 受容体への [³H]spiperone の結合は nM オーダーで阻害するが 5-HT₁ 受容体への [³H]5-HT の結合は、μM オーダーでも IC₅₀ が求まらないこと、SH 基阻害剤による [³H]ketanserin 及び [³H]PCP 結合の阻害作用を PCP が保護することなどから PCP 結合部位は、大部分 5-HT₂ 受容体とオーバーラップしていることが考えられる。Fig. 16 は、[³H]PCP 結合部位のうち 5-HT₂ 受容体がどれだけオーバーラップしているのかを示している。5-HT₂ 受容体の antagonist methysergide で置換可能な結合部位は、49.2%、SKF 10047 で置換可能な sigma opioid 受容体はたった 27.0%、いわゆる PCP 結合部位は 23.8% であった。著者らの実験結果から従来、全く無視されていた 5-HT 神経系への PCP の作用を重視していく必要であることが明らかとなった。

Fig. 17 は opioid, GABA, 5-HT, DA 神経系での PCP の作用を示したものである。Opioid 神経系では PCP は、opioid sigma 受容体へ直接結合し、又は、内在性の enkephalin を遊離させこれが delta 受容体に結合しその結果、DA 神経機能を賦活化して PCP の薬理作用を発現することが考えられる。このことは、Met-enkephalin と HVA の動きに相関関係があることから推察できるが、神経-神経の相互作用については今後さらに詳しく検討する必要がある。このことは、GABA 神経系にもいえる。PCP は GABA 神経機能を低下することにより、DA 神経機能を賦活化していることが予想されるがこのことを直接証明する実験をまだ行っていない。

8. 将来の展望

PCP による薬理作用について主に中枢 DA, 5-HT, opioid 及び GABA 神経系を中心に記述した。PCP は非常に多様な薬効スペクトルを持ち、中枢神経系への作用も複雑であることが理解願えたことと思う。PCP の薬理作用にアプローチしたら、精神分裂病の発現機構の一端が解明できるのではないかと、従来抗精神病薬とは異なったタイプの治療薬の開発につながるのではないかと、ここ 6—7 年、上記のようなアプローチの仕方では PCP にアタックしてきたが未だ「日暮れて道遠し」どころか、どのルートをとったらベストかのルートすら定まらないというのが現状である。しかし、opioid 受容体の発見に伴い、脳内に endorphin が多数同定され、この分野での研究が爆発的な発展を遂げたことは、よく知られている。同様に、PCP/sigma 受容体を利用して、この受容体

Fig. 17. Postulated Action Sites of PCP in various Neuronal Systems

用し、head-weaving, backpedalling や turning を惹起するが、高用量 (8.5—12.5 mg/kg) とすると、シナプス前神経の 5-HT を枯渇しておいても head-twitch を主に惹起した。この行動は、5-HT₂ 受容体を介する反応であるといわれており、PCP は、直接 5-HT₂ 受容体に作用して head-twitch を惹起して

に結合する内在性物質が検索され、すでに、内在性 PCP 様ペプチドがブタ脳の海馬より分離されている。この物質は街頭での PCP の俗称“Angel dust”にちなみ“Angeldustin”と呼ばれている。⁷⁷⁾ PCP をヒトに投与すると精神異常を発現したり、分裂病患者の症状を悪化するので、“Angeldustin”が、PCP と同様な作用をヒトで示すようなことが明らかとなれば、少し飛躍はあるが、“Angeldustin”は内在性の精神分裂病発現因子の可能性もある。もし、“Angeldustin”が内在性の精神分裂病発現因子であり、その化学構造や諸性質が明らかとなれば、分裂病の発病の機構の研究や治療などに、多大の進展を約束するだろう。なお、上述したように PCP/sigma 受容体には、5-HT₂ 受容体が約 50% もオーバーラップしていたので PCP/sigma 受容体以外に 5-HT₂ 受容体へ結合する内在性物質をスクリーニングすることが大切かと思われる。

PCP により精神異常が発現し、しかも PCP に特異的な受容体が存在することから従来の分裂病の発現についての DA 仮説に加えて、PCP/sigma 受容体や 5-HT₂ 受容体の関与する発現機構が存在することが示唆される。PCP の結合するニューロンが、DA 神経系を上位で支配していることも考えられるので、PCP の薬理作用に拮抗し、³H]PCP の結合を阻害する物質を検索することは、PCP の薬理作用を明らかにすると同時に、新しい抗精神病薬の開発に結びつくものと思われる。更にまた、PCP により健忘が惹起されるので、同様な方法によって抗痴呆薬の開発も夢ではないものと思われる。

上述したように今のところ PCP は、5-HT₂ 受容体の直接的 agonist 作用を有する唯一の化合物であるので PCP を用いて 5-HT₂ 受容体を介する種々の生理現象の発現機構の研究も可能かと思われる。

謝辞 本研究は、I. K. Ho 教授の御援助により米国においてスタートし帰朝後は、亀山 勉教授から寄せられた温かい激励、古川 宏教授の絶大なる御協力により支えられ、ミシシッピ州立大学医学センター及び名城大学薬学部の下記引用文献共著者の学生、大学院生、研究助手などの方々の御協力のもとに行われたものであり、これらの方々に深謝致します。なお、研究費の一部は、文部省科学研究費（一般 (C) No. 57570089 及び No. 60570100）、石田財団 (No. 59-292)、持田記念財団 (No. 59-2-7) 及び薬学研究記念財団 (No. 59-1-12) によった。ここに記し、感謝致します。

引用文献

- 1) G. Henderson, *Trends in Pharmacol. Sci.*, **3**, 248 (1982).
- 2) R. C. Petersen, R. C. Stillman, “Phencyclidine (PCP) Abuse: An Appraisal,” NIDA Research Monograph 21, ed. by R. C. Petersen and R. C. Stillman, National Institute on Drug Abuse, Division of Research, Rockville, 1978, pp. 1—17.
- 3) R. C. Petersen, R. C. Stillman (eds.), “Phencyclidine (PCP) Abuse: An Appraisal,” NIDA Research Monograph 21, National Institute on Drug Abuse, Division of Research, Rockville, 1978.
- 4) E. F. Domino (ed.), “PCP (Phencyclidine): Historical and Current Perspectives,” NPP Books, Ann Arbor, 1981.
- 5) J. M. Kamenka, E. F. Domino, P. Geneste (eds.), “Phencyclidine and Related Arylcyclohexylamines: Present and Future Applications,” NPP Books, Ann Arbor, 1983.
- 6) 鍋島俊隆, 古川 宏, 亀山 勉, *薬物・精神・行動*, **4**, 133 (1984).
- 7) D. M. Gallant, D. B. Mallott, “Phencyclidine and Related Arylcyclohexylamines: Present and Future Applications,” eds. by J. M. Kamenka, E. F. Domino and P. Geneste, NPP Books, Ann Arbor, 1983, pp. 563—572.
- 8) F. R. Ingold, “Phencyclidine and Related Arylcyclohexylamines: Present and Future Applications,” eds. by J. M. Kamenka, E. F. Domino and P. Geneste, NPP Books, Ann Arbor, 1983, pp. 573—578.
- 9) P. V. Luisada, B. I. Brown, *Clin. Toxicol.*, **9**, 539 (1976).
- 10) T. Kameyama, T. Nabeshima, T. Kozawa, *J. Pharmacol. Meth.*, in press.
- 11) 小澤照雄, 鍋島俊隆, 亀山 勉, 古川 宏, *脳研究会会誌*, **11**, 162 (1985).
- 12) T. Nabeshima, T. Kozawa, H. Furukawa, T. Kameyama, *Psychopharmacology* (Berl.), in press.
- 13) R. S. Zukin, S. R. Zukin, “Phencyclidine and Related Arylcyclohexylamines: Present and Future Applications,” eds. by J. M. Kamenka, E. F. Domino and P. Geneste, NPP Books, Ann Arbor, 1983, pp. 107—124.

- 14) T. Nabeshima, Y. Noda, K. Matsuno, H. Furukawa, T. Kameyama, *Res. Commun. Subst. Abuse*, **5**, 81 (1984).
- 15) T. Nabeshima, Y. Noda, H. Furukawa, T. Kameyama, *Res. Commun. Subst. Abuse*, **5**, 175 (1984).
- 16) T. Nabeshima, Y. Noda, K. Yamaguchi, K. Ishikawa, H. Furukawa, T. Kameyama, *Eur. J. Pharmacol.*, **109**, 129 (1985).
- 17) J. P. Vincent, D. Cavey, J. M. Kamenka, P. Geneste, M. Lazdunski, *Brain Res.*, **152**, 176 (1978).
- 18) R. L. Balster, C. E. Johanson, R. T. Harris, C. R. Schuster, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **1**, 167 (1973).
- 19) R. L. Balster, W. L. Woolverton, *Psychopharmacology*, **70**, 5 (1980).
- 20) M. E. Carroll, R. A. Meisch, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **214**, 339 (1980).
- 21) M. E. Risner, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **221**, 637 (1982).
- 22) M. E. Carroll, C. P. France, R. A. Meisch, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **217**, 214 (1981).
- 23) R. R. Griffiths, J. V. Brady, L. D. Bradford, *Advances in Behavioral Pharmacology*, **2**, 163 (1979).
- 24) J. W. Spain, G. I. Klingman, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **234**, 415 (1985).
- 25) T. Nabeshima, K. Ishikawa, H. Furukawa, T. Kameyama, in preparation.
- 26) R. L. Balster, W. L. Woolverton, "PCP (Phencyclidine): Historical and Current Perspectives," ed. by E. F. Domino, NPP Books, Ann Arbor, 1981, pp. 293—306.
- 27) R. L. Balster, W. D. Wessinger, "Phencyclidine and Related Arylcyclohexylamines: Present and Future Applications," ed. by J. M. Kamenka, E. F. Domino and P. Geneste, NPP Books, Ann Arbor, 1983, pp. 291—309.
- 28) L. L. Hsu, R. C. Smith, C. Rolsten, D. E. Leelavathi, *Biochem. Pharmacol.*, **29**, 2524 (1980).
- 29) M. A. Peat, J. W. Gibb, *Neurosci. Lett.*, **35**, 301 (1983).
- 30) R. C. Smith, D. E. Leelavathi, L. Hsu, B. T. Ho, W. Tansey, D. Taylor, C. Biggs, "PCP (Phencyclidine): Historical and Current Perspectives," ed. by E. F. Domino, NPP Books, Ann Arbor, 1981, pp. 243—291.
- 31) 深谷公昭, 鍋島俊隆, 山口和政, 平松正行, 古川 宏, 亀山 勉, "生物学的精神医学 最近の進歩," ヘスコインターナショナル, 東京, 1985, pp. 119—125.
- 32) B. A. Flint, I. K. Ho, *Progr. Neuro-Psychopharmacol.*, **4**, 233 (1980).
- 33) T. Nabeshima, S. P. Sivam, T. Kameyama, I. K. Ho, "Advances in Endogenous and Exogenous Opioids," eds. by H. Takagi and E. J. Simon, Kodansha Ltd., Tokyo, 1981, pp. 338—340.
- 34) T. Nabeshima, S. P. Sivam, J. C. Norris, I. K. Ho, *Res. Commun. Subst. Abuse*, **2**, 343 (1981).
- 35) T. Nabeshima, T. Kameyama, I. K. Ho, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **5**, s-46 (1982).
- 36) T. Nabeshima, S. P. Sivam, C. Y. Tai, I. K. Ho, *J. Pharmacol. Meth.*, **7**, 239 (1982).
- 37) T. Nabeshima, M. Hiramatsu, M. Amano, H. Furukawa, I. K. Ho, T. Kameyama, "Phencyclidine and Related Arylcyclohexylamines: Present and Future Applications," eds. by J. M. Kamenka, E. F. Domino and P. Geneste, NPP Books, Ann Arbor, 1983, pp. 617—625.
- 38) T. Nabeshima, M. Hiramatsu, M. Amano, H. Furukawa, T. Kameyama, *Res. Commun. Subst. Abuse*, **4**, 273 (1983).
- 39) T. Nabeshima, M. Hiramatsu, M. Amano, H. Furukawa, T. Kameyama, *Neurosci. Lett.*, **37**, 69 (1983).
- 40) T. Nabeshima, M. Amano, H. Furukawa, I. K. Ho, T. Kameyama, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **7**, 51 (1984).
- 41) J. C. Norris, T. Nabeshima, I. K. Ho, *Res. Commun. Subst. Abuse*, **3**, 409 (1982).
- 42) J. C. Norris, T. Nabeshima, H. J. Fontenot, R. D. Wilson, I. K. Ho, "Cellular and Molecular Basis of Neurotoxicity of Environmental Agents," ed. by T. Narahashi, Raven Press, New York, 1984, pp. 191—205.
- 43) I. Pinchasi, S. Maayani, M. Sokolovsky, *Psychopharmacology (Berl.)*, **56**, 27 (1978).
- 44) I. Pinchasi, S. Maayani, Y. Egozi, M. Sokolovsky, *Psychopharmacology (Berl.)*, **56**, 37 (1978).
- 45) C. Y. Tai, T. Nabeshima, S. P. Sivam, I. K. Ho, *Res. Commun. Subst. Abuse*, **2**, 239 (1981).
- 46) T. Nabeshima, M. Hiramatsu, H. Furukawa, T. Kameyama, *Life Sci.*, **36**, 939 (1985).
- 47) G. Chen, R. Ensor, D. Russell, D. Bohner, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **127**, 241 (1959).

- 48) V. H. Maddox, "PCP (Phencyclidine): Historical and Current Perspectives," ed. by E. F. Domino, NPP Books, Ann Arbor, 1981, pp. 1—8.
- 49) T. Nabeshima, K. Yamaguchi, K. Yamada, M. Hiramatsu, Y. Kuwabara, H. Furukawa, T. Kameyama, "Phencyclidine and Related Arylcyclohexylamines: Present and Future Applications," ed. by J. M. Kamenka, E. F. Domino and P. Geneste, NPP Books, Ann Arbor, 1983, pp. 431—442.
- 50) T. Nabeshima, K. Yamaguchi, K. Yamada, M. Hiramatsu, Y. Kuwabara, H. Furukawa, T. Kameyama, *Eur. J. Pharmacol.*, **97**, 217 (1984).
- 51) T. Nabeshima, K. Yamaguchi, H. Furukawa, T. Kameyama, *Eur. J. Pharmacol.*, **105**, 197 (1984).
- 52) T. Nabeshima, K. Yamada, K. Yamaguchi, M. Hiramatsu, H. Furukawa, T. Kameyama, *Eur. J. Pharmacol.*, **91**, 455 (1983).
- 53) T. Nabeshima, K. Yamaguchi, K. Yamada, M. Hiramatsu, H. Furukawa, T. Kameyama, *Eur. J. Pharmacol.*, **93**, 229 (1983).
- 54) K. Yamaguchi, T. Nabeshima, T. Kameyama, submitted.
- 55) K. Yamaguchi, T. Nabeshima, T. Kameyama, submitted.
- 56) K. Yamaguchi, T. Nabeshima, M. Amano, S. Yoshida, H. Furukawa, T. Kameyama, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **23**, 803 (1985).
- 57) K. Yamaguchi, T. Nabeshima, T. Kameyama, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **9**, in press.
- 58) T. Nabeshima, K. Yamaguchi, M. Hiramatsu, M. Amano, H. Furukawa, T. Kameyama, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **21**, 401 (1984).
- 59) K. Yamaguchi, T. Nabeshima, S. Yoshida, K. Ishikawa, T. Kameyama, submitted.
- 60) T. Nabeshima, K. Yamaguchi, S. Yoshida, H. Furukawa, T. Kameyama, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **24**, in press.
- 61) T. Nabeshima, K. Ishikawa, H. Furukawa, T. Kameyama, in preparation.
- 62) T. Nabeshima, K. Ishikawa, K. Yamaguchi, H. Furukawa, T. Kameyama, in preparation.
- 63) T. Nabeshima, K. Ishikawa, K. Yamaguchi, H. Furukawa, T. Kameyama, in preparation.
- 64) T. Nabeshima, K. Ishikawa, K. Yamaguchi, H. Furukawa, T. Kameyama, in preparation.
- 65) T. Nabeshima, S. P. Sivam, I. K. Ho, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **225**, 325 (1983).
- 66) M. Hiramatsu, T. Nabeshima, T. Kameyama, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **9**, in press.
- 67) M. Hiramatsu, T. Nabeshima, H. Furukawa, T. Kameyama, *Res. Commun. Subst. Abuse*, **5**, 161 (1984).
- 68) T. Nabeshima, M. Hiramatsu, T. Kameyama, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **24**, in press.
- 69) T. Nabeshima, M. Hiramatsu, T. Kameyama, submitted.
- 70) T. Nabeshima, S. P. Sivam, I. K. Ho, *Eur. J. Pharmacol.*, **104**, 211 (1984).
- 71) M. Hiramatsu, T. Nabeshima, H. Fukaya, H. Furukawa, T. Kameyama, *Eur. J. Pharmacol.*, **120**, 69 (1986).
- 72) T. Nabeshima, M. Hiramatsu, S. Noma, M. Ukai, M. Amano, T. Kameyama, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **35**, 421 (1982).
- 73) T. Nabeshima, M. Hiramatsu, M. Amano, H. Furukawa, T. Kameyama, *Eur. J. Pharmacol.*, **86**, 271 (1983).
- 74) T. Nabeshima, M. Hiramatsu, H. Furukawa, T. Kameyama, *Neuropharmacology*, **24**, 805 (1985).
- 75) W. J. Freed, D. R. Weinberger, L. A. Bing, R. J. Wyatt, *Psychopharmacology*, **71**, 291 (1980).
- 76) M. K. Menon, W. G. Clark, C. Vivonia, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **12**, 113 (1980).
- 77) R. Quirion, T. L. O'Donohue, H. Everist, A. Pert, C. B. Pert, "Phencyclidine and Related Arylcyclohexylamines: Present and Future Applications," eds. by J. M. Kamenka, E. F. Domino and P. Geneste, NPP Books, Ann Arbor, 1983, pp. 667—684.