

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
115 (1) 42-51 (1995)

モルヒネ及びコカイン依存症治療薬としての Immunomodulator.
特に LPS の効用について

奥富隆文,^{*,a} 鈴木 勉^b

帝京大学生物工学研究センター,^a 〒216 川崎市宮前区野川 907

星薬科大学,^b 〒142 品川区荏原 2-4-41

**Immunomodulator as Medicine for Morphine and
Cocaine Dependence. Especially Effect of LPS**

Takafumi OKUTOMI^{*,a} and Tsutomu SUZUKI^b

Biotechnology Research Center, Teikyo University,^a Miyamae-ku,

Kawasaki 216, Japan and Faculty of Pharmaceutical Sciences,

Hoshi University,^b Ebara, Shinagawa-ku 142, Japan

(Received August 30, 1994)

The majority of medicines developed for narcotic and stimulant dependence were agonists or antagonists of neurotransmitters and their receptors. Recently it has been shown that the nervous system, the endocrine system and the immune system are regulated by mutual interaction. The nervous system and the endocrine system are influenced by an immunomodulator, and the immune system is regulated by a neurotransmitter. In this report, medicines for morphine and cocaine dependence are first surveyed and then medicines for drug dependence through the activation of the immune system are introduced including our results which show the effect of macrophage activator such as LPS on morphine and cocaine dependence.

The LPS purified from *Pantoea agglomerans* showed a relief effect on physical dependence of morphine and psychic dependence of cocaine, while it induced endogenous opioid, β -endorphin. The induction of β -endorphin was recognized to be in synchrony with the time course and dose response of the relief of dependence. These data suggest the participation of endogenous opioid such as β -endorphin induced by LPS after the activation of macrophage leading to the relief of morphine and cocaine dependence.

Keywords—morphine; cocaine; β -endorphin; lipopolysaccharide; macrophage

はじめに

麻薬、覚醒剤をはじめとする薬物依存症は、患者自身の問題ばかりでなく対社会との接点に与える影響も大きいことより、だれも知る大きな社会問題の1つとなっている。しかもヘロイン、コカインの依存症患者は世界的にも多く、我国においても年々増加の傾向にある。特に米国などでは既に深刻な問題となっており、米国だけで約300万人という莫大な数の患者がいるにもかかわらず適確な優れた治療薬がないのが現状である。

現在よく用いられている依存症治療薬としてメサドン等がモルヒネ、ヘロイン依存症治療において知られている。しかしこのメサドンの場合他の同類の治療薬と同じく副作用がそれ自身のもたらす依存症であることが報告されている。¹⁻³⁾ またこれまでに開発されてきた多くの治療薬もこのメサドンに代表されるように直接神経系に作用するものが多く、このため治療薬自身による副作用が問題となっている。したがってこれらに代わる治療薬の開発には、直接神経系に作用せず、それ自体依存症を誘発しない治療薬が求められていると言っているであろう。このためこれまでと違った方向からのアプローチが依存症治療薬開発に必要であると考えられる。

最近神経伝達物質が免疫系に作用すること、そして免疫系細胞から産生されるいわゆるサイトカイン等が神経系、内分泌系に作用するというような神経-内分泌-免疫系の相互作用の研究が広く行われ、この3系の適切なバランスによって生体恒常性が維持されていることが明らかになってきた。⁴⁻¹¹⁾ そしてこのような神経-内分泌-免疫系相互作用は、その prototype を個体発生の過程において求め得るものと我々は考えている。¹²⁾ 一方麻薬、覚醒剤依存患者において感染抵抗性の低下が報告され、¹³⁻¹⁸⁾ 依存症治療における免疫系の重要性が示唆されている。¹⁹⁻²¹⁾ したがって神経-内分泌-免疫系を介した依存症治療のアプローチは、1つの新しい方向性を与えるものと考えられる。しかしそれにも拘らずこれまでの依存症治療薬開発において、この神経-内分泌-免疫系の相互作用を利用して依存症を制御しようとする試みは、ほとんど行われていない。

最近生体内オピオイドとして知られる β -エンドルフィン投与によりモルヒネ依存症が抑制されることが報告された。²²⁾ このような内因性物質を用いての依存症治療はこれまでの外因性物質を与える治療に比べ副作用も少なくよりよい治療法と考えられる。しかし β -エンドルフィンを多量にしかも継続して投与することにより依存症が誘導されることが報告されている。²³⁾ このため必要な時に必要な量の内因性 β -エンドルフィンを誘導することのできる治療法の確立が重要であると考えられる。我々の近業は、この基礎概念に基づき薬剤をもって内発性のモルヒネ、すなわち β -エンドルフィンを誘導産生せしめる新しい方向性をうちだし、新しい依存症治療薬を提示した。本稿は、薬物依存症のうち、モルヒネ、コカイン依存症を中心に前半では従来の治療薬について、後半では神経-内分泌-免疫系を介した治療へのアプローチ一般とマクロファージを推進細胞とし内発性 β -エンドルフィンを誘導する我々の仕事を述べて行きたい。

1. Antagonist and Agonist 治療薬

モルヒネ、コカインをはじめとする薬物依存症に対する治療薬としてこれまでオピオイド agonist や antagonist 的なものが多く捜し求められて来た。結果としては、神経伝達物質及びそのレセプターに対する agonist や antagonist がその多くを占める。²⁴⁻²⁶⁾

Agonist や antagonist による治療薬として代表的なものに、モルヒネやヘロインなどの依存症治療において、メサドンやナルトレキソンなどが知られている。²⁷⁻³¹⁾ しかしメサドンに関しては、agonist 治療薬の欠点でもある治療薬自身に依存症が生じること、すなわちこのメサドンによる治療を中止したとき患者は、メサドンによる禁断症状を再び克服しなければならないことが報告されている。¹⁾

またナルトレキソンにおいては、ヘロインに比べレセプターへの結合性が高い antagonist として働くものの、依存症を克服するほどの治療効果が望めないことが報告されている。¹⁾ このような agonist, antagonist と依存症との関係は、依存症に対する治療効果が高いものは、治療薬自身依存症が強く、また逆に治療薬自身の依存症が弱いものは、それほど高い治療効果が得ら

れないのが現状である。おそらくこれらの薬物は、依存症を形成する神経系の異常部位に直接競合、あるいは置換する antagonist, agonist であるからであろう。したがって、この面を直接のターゲットとする研究は、今後ともこの障害を克服することは、難しいと思われる。

TABLE I. Medicines Being Tested to Treat Narcotic Dependence

Narcotic drug	Opioid antagonist and agonist	Dopamine antagonist and agonist	Neurotransmitter antagonist and agonist	Self-rescue balancer	Others ⁶⁹⁻⁷⁷⁾
Morphine	Buprenorphine Naltrexone U-50488H Methadone Laam (α -acetylmethadol)	Bromocriptine	Yohimbine Ketamine Dextromethorphan DaY8Ra D-Aspartic acid Dizocilpine APV (2-Amino-5-phosphonoualeric acid)	IFN- α IFN- γ MDP LPSp	<i>Pertussis</i> toxine Tripeleennamine Diphenhydramine Cyclizine Ranitidine Prolyl-leucyl-glyciamine
Cocaine	Buprenorphine Naltrexone U-50488H	Bromocriptine Mazindol ABBOTT 69024 Schering 23390 Spiperon Haloperidol Pimozide α -Flupenthixol Chlorpromazine	Buspirone Fluoxetine MDL 72222 ICS 205-930 Ritanserine Gepirone Desipramine APV (2-amino-5-phosphonoualeric acid)	LPSp	Nifedipine Nimodipine Isradipine

コカイン依存症に対する agonist, antagonist としての治療薬は、神経伝達物質の1つであるドーパミンに対するものがその多くを占める。これらは大きくドーパミンレセプターに作用するものと、コカイン結合部位である dopamine transport protein に作用するものとに分けられる。このうちドーパミンレセプターに作用するものとして、abbott 69204, bromocriptine, schering 23390, α -flupenthixol, spiperon などが知られている。³²⁻³⁹⁾ しかしこれらドーパミンレセプターに作用するものは、schering 23390 のようにその投与量によりコカイン依存症が逆に増強されたり、^{38,39)} bromocriptin などのように投与量により動物において行動変化が生じるなどの報告がある。²⁶⁾ また dopamine transport protein に作用する治療薬として mazindol などが挙げられるが、効果は的確でないようである。¹⁾ 総じてこれまでこれといて優れた治療効果の報告はこの領域では得られていない。

最近では記憶における関与が示唆されている NMDA レセプターに対する antagonist である ketamine, dextromethorphan, MK-801, APV によるモルヒネ依存症に対する抑制作用、⁴⁰⁻⁴²⁾ セロトニンレセプター作用薬である MDL72222, ICS205-930, buspirone, fluoxetine によるコカイン依存症抑制作用、^{1,43)} adrenergic agonist である yohimbine によるモルヒネ依存症抑制作用などが報告されている。⁴⁴⁾ しかしこれら neurotransmitter やそのレセプターに対する agonist や antagonist は、前述のオピオイド及びドーパミン agonist, antagonist と同様対象となる依存症治療に対する作用のみを誘導することは難しく、他の神経作用にも影響を与えることが少なくないため、実際臨床での応用は難しいものと考えられる。

このような副作用が生じる1つの原因として neurotransmitter の agonist や antagonist, その他神経作用薬全般を用いる場合には, これを一過性に, 比較的大量に投与せざるを得ないことが挙げられる. すなわち薬剤そのものに, 内発性生理活性物質の代行をさせようとしているためである. この反面から言えば生理的濃度の範囲内であり, しかも生体の恒常性を乱さないような新しい薬剤投与方法を用いることが出来るならば, これらの治療薬の幾つかは, 臨床応用可能なものとなるかもしれない.

外来の neurotransmitter を投与する既述の諸治療法とは次元を異にして, 生体に本来備わっている恒常性維持機構を活性化することにより内因性にオピオイドを産生させ, 依存症を制御することも考えられる. この場合には, 生体の各種機能とのバランスを保ちながら依存症の解除が行われるものと思われる. したがってこの療法は外因性 neurotransmitter agonist 等を投与する場合と比べ比較的副作用の少ない治療法になると考えられる. このように本来ある生体恒常性維持機構の活性化を誘導することによって依存症を治療して行く物質をここでは, self-rescue balancer と呼ぶことにする.

2. Self-rescue Balancer

薬物依存症は, 究極的には神経系制御の乱れによって生じることは間違いない. しかしこれに単純対応してこれまでの治療法の多くは, 前述のように神経系のみを対象とした治療薬の開発がほとんどであった. 近年の広視野視点に立脚した免疫系, 内分泌系, 神経系のクロストークによって, この三系のバランスのいい恒常性を回復して行こうとする試みはこの領域では, これまでほとんどなされていない. 一方本領域とは独立に神経系, 内分泌系, 免疫系はそれぞれが独立に制御されているのではなく, これらが互いに相互作用をし合いながら恒常性が維持されていることが注目され, 最近多くの研究が行われてきている.⁴⁻¹¹⁾ そのうち免疫系を活性化する薬剤, 特にマクロファージ活性化作用のある IFN- α , γ , MDP 等がモルヒネ依存症として生じる禁断症状を抑制する作用があることが報告され,⁴⁵⁻⁴⁸⁾ モルヒネ依存症を免疫系を活性化することにより解除できることが示唆されるようになった. そしてこのような物質は, 薬物依存症の self-rescue balancer と言うべきものであろう.

これらの物質は, おおむね鎮痛作用を有することが報告されており, その作用分子として免疫系の活性化を介した内因性オピオイド, 特に β -エンドルフィンの関与が示唆されている.^{49,50)} β -エンドルフィンはいままで視床下部において産生される CRF の刺激により下垂体において Fig. 1 に示すようにプロオピオメラノコルチン (POMC) を前駆体とし産生される内因性のオピオイド物質であると考えられていた. しかし最近では, 下垂体ばかりでなく免疫担当細胞の多く存在する脾臓においても産生されること,⁵¹⁾ さらにマクロファージにおいても β -エンドルフィン様の物質が存在することが明らかにされ,⁵²⁻⁵⁵⁾ β -エンドルフィンは中枢神経系ばかりでなく, 免疫系組織においても産生されることが明らかにされた. しかしその量的な点においては今後の検討を有する. β -エンドルフィンの作用は, 神経系ばかりでなく Table II に示すように多岐にわたる. このような多岐にわたる作用が β -エンドルフィンの直接作用によるか否かは別として, β -エンドルフィンが広義の炎症を誘発し神経領域を超えた炎症の鍵を握る物質となることは, 想像に堅くない.

このように神経系の乱れを免疫, 内分泌系を介した体全体の制御機構を利用して回復しようとする試みは, これまで用いられてきた外因性に neurotransmitter の agonist や antagonist を直接投与する治療法と比べ一度に多量の神経作用薬が投与されることなく, 生理的条件下での治療が可能と思われる. すなわち薬剤自身の新たな依存症誘発を避け, 神経系自身への過剰な作

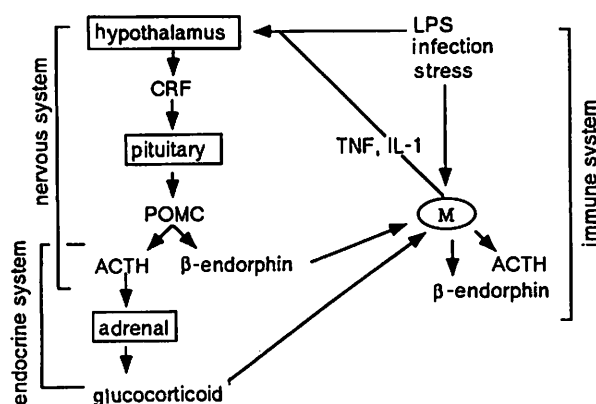


Fig. 1. Scheme of Production of β -Endorphin

CRF, corticotropin releasing factor; POMC, proopiomelanocortin; ACTH, adrenocorticotropic hormone; LPS, lipopolysaccharide; TNF, tumor necrosis factor; IL-1, interleukin-1; M, macrophage.

用も避けることができるはずである。こうした体内物質としての β -エンドルフィン産生誘導が self-rescue balancer による依存症治療の鍵を握るであろう。

これとは別に最近依存症患者における細菌感染抵抗性の低下が報告されており、感染抵抗性の回復も依存症患者の治療において重要な問題となっている。^{20,21)} ここで self-rescue balancer として分類した LPSp, IFN- α , γ , MDP は、マクロファージをはじめとし、免疫系を活性化することが報告されており、⁵⁶⁻⁵⁸⁾ 依存症患者の感染抵抗性の増強においても有効であることが示唆される。すなわち同一の薬剤が一方に β -エンドルフィン産生を誘導し、他方感染抵抗性を増強する。これらの self-rescue balancer は、薬物依存症治療法の方向の転換として、理想的なものと考えてよい。しかし IFN- α , MDP 等におい

ては、モルヒネ依存症の禁断症状を抑制するためには比較的多くの投与量を必要とすることより、実際臨床での応用は難しいものと思われる。実際に臨床応用が直ちに可能な self-rescue balancer の開発が望まれているのが現状といっていだろう。

3. 依存症治療薬としての LPSp

我々は、これまでにマクロファージ活性化について検討を行い *Pantoea agglomerans* 由来の lipopolysaccharide (LPSp) が極めて少量で *in vivo*, *in vitro* においてマクロファージを活性化することを見いだした。¹²⁾ さらにこの LPSp は MDP, IFN- α , γ 同様鎮痛作用を有し Fig. 2 に示すように内因性オピオイドである β -エンドルフィンの産生を誘導することが明らかとなった。⁵⁹⁾

そこでこの LPSp を用いモルヒネ、コカイン依存症に対する作用について検討を行った。その結果 Fig. 3 に示すように比較的少量の LPSp 投与によりモルヒネ禁断症状として生じる行動

TABLE II. Effect of β -Endorphin on Various Cells

Cell type	Effect
Monocyte	Chemotaxis \uparrow Phagocytosis \downarrow HLA-DR expression \downarrow
PMN cell	Superoxide production \uparrow Chemotaxis \uparrow Surface adherence \uparrow
T cell	Con A-induced proliferation \uparrow PHA-induced proliferation \downarrow Antigen specific cytotoxicity \downarrow Total T cell rosettes \downarrow
B cell	Ig production \uparrow
NK cell	Cytotoxicity \uparrow Con A-stimulated interferon production \uparrow PHA, poly I: C-stimulated interferon production \uparrow

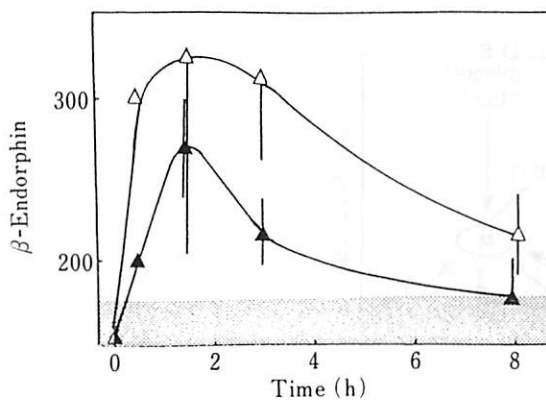


Fig. 2. Time Course of Production of β -Endorphin after Administration of LPSp

LPSp (500 μ g/kg) was injected i.v. At 0–8 h thereafter, β -endorphin in both brain homogenate (Δ , pg/g) and serum (\blacktriangle , pg/ml) were assayed by RIA. Shadow area shows β -endorphin level of untreated mice in brain and serum.

変化としてのマウス跳躍運動及び生理的变化としての下痢, 体重減少についても抑制作用を示した⁶⁰⁾ (Fig. 4). さらにコカインによって誘導される依存症においてもこの LPSp は Fig. 5 に示すように抑制作用を示した.⁶¹⁾ これら LPSp によるモルヒネ, コカイン依存症抑制作用は, LPSp により誘導されるマクロファージ活性化作用及び β -エンドルフィン誘導作用とほぼ一致し, LPSp による依存症抑制にマクロファージの活性化及びそれによって誘導される内因性 β -エンドルフィンの関与が示唆された. このことは MDP, IFN- α 等がマクロファージ活性化物質であり, かつ内因性 β -エンドルフィン産生誘導作用を有するため依存症が抑制されるという報告からも示唆される.^{45–48)}

MDP, IFN- α 投与によりモルヒネ依存症を抑制するためには比較的多量の投与が必要であり実際の臨床応用は難しいと考えられる. 一方 LPSp の場合実際臨床においてヘルペス患者の痛みを軽減する作用があることを既に我々は明らかにしている.⁵⁹⁾ そしてその作用物質として内因性に誘導された β -エンドルフィンの関与が証明されており, これらのことからモルヒネ, コカイン依存症治療においても LPSp の臨床での有効性が示唆される. また LPSp は細菌感染に対し抵抗性を増強する作用があることを

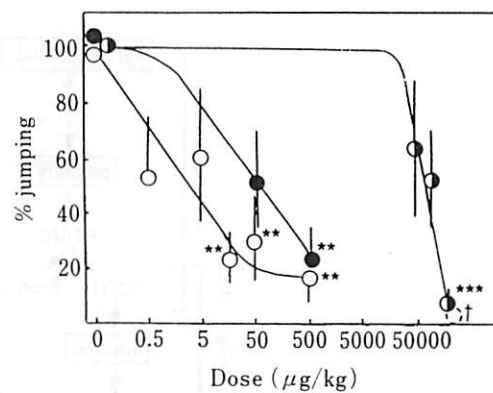


Fig. 3. Effect of i.v. and i.d. Injection of LPSp and Morphine on Jumping Action during Naloxone-precipitate Withdrawal

Mice were made morphine dependence by s.c. implantation of a morphine pellet (12.7 \pm 1.0 mg of morphine hydrochloride/pellet). After 48 h, LPSp was injected i.v. (\circ) or i.d. (\bullet), 2 h later, naloxone hydrochloride (10 mg/kg) was injected i.p. and then the number of jumps was counted for 40 min. As a positive control, morphine hydrochloride was injected i.v. (\bullet) and 20 min later, naloxone hydrochloride was injected i.p. $**p < 0.01$, $***p < 0.001$.

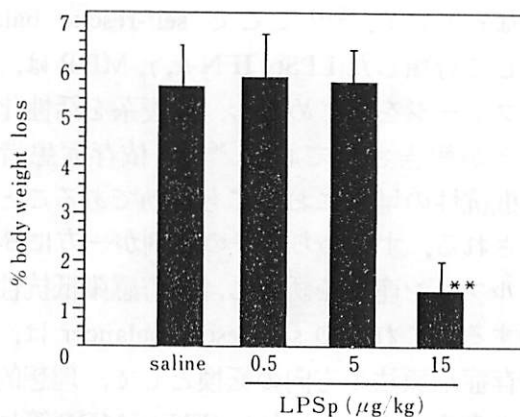


Fig. 4. Effect of LPSp on Naloxone Induced Body Weight Loss in Morphine Administered Rat

Rats were made morphine dependence by s.c. injection of morphine for 2 weeks. Two weeks later, LPSp was injected i.v., 3 h thereafter, naloxone hydrochloride was injected. One hour later, body weight was measured. $**p < 0.01$.

我々は別に明らかにしており,⁶²⁾ 依存症における感染抵抗性の低下についてもこれらを回復することも可能と考えられる。

LPSp による依存症抑制作用において内因性に誘導された β -エンドルフィンがその作用物質として推定されるが、その作用、特にオピオイドレセプターとの関係については、今のところ詳細は明らかでない。しかし我々は、LPSp による鎮痛作用がオピオイドレセプターの μ レセプターのみならず δ 、 κ レセプター拮抗薬により阻害されることを証明しており,⁶³⁾ μ 、 δ 、 κ オピオイドレセプターを介した系が依存症抑制に重要な役割を演じているものと考えている。このことは、Table I に示されるようにモルヒネ、コカイン両依存症に対し有効性を示すもののうち U-50488H は、 κ レセプターに作用し、buprenorphin は μ と κ レセプターに作用することからも示唆される。⁶⁴⁻⁶⁸⁾ さらに LPSp においては、Fig. 5 に示すように薬物欲求性として生じる精神依存症に対しても有効であることから、禁断症状を抑えるといった対症療法的なものばかりでなく、依存症の根本的治療に対して応用可能であると思われる。また LPSp の場合経口、経皮（皮内注射）において鎮痛作用が誘導されることより経口、経皮投与による治療効果も期待される。そして LPSp は、おそらく優れた self-rescue balancer となるであろう。

4. おわりに

薬物依存症に対しては、細菌の侵入によって生じる感染症などと異なり、生体においてこれらを積極的に排除し制御しようとする機能が備わっていない。さらにモルヒネ、コカイン依存症のように、薬剤がある特異的な受容体と結合し、これが神経系を通じ本来生体に備わっている機能を自動的に増強又は、抑制することにより生じる依存症を、生体自身が依存症成立の過程で異常としてとらえることは困難である。このため依存症治療は極めて難しく、これといって優れた治療薬が無いのも当然と言えるかもしれない。

しかし生体は、個体発生の過程において他の組織同様、神経系においても何らかの自己制御を行いつつ、正常な発生を進行させる何らかの制御システムを備えている。これを我々は、“Ontogenic Inflammation” であると提示した。¹²⁾ そしてこの炎症を成人の依存症治療において積極的に動員誘導することができるならば有効な治療法となることを示唆する。さらに LPSp を与えることによってこれを実現することが可能であることを示した。今回ここで述べた self-rescue balancer は、そういったものを目指した1つの新しいアプローチと言っていいたい。

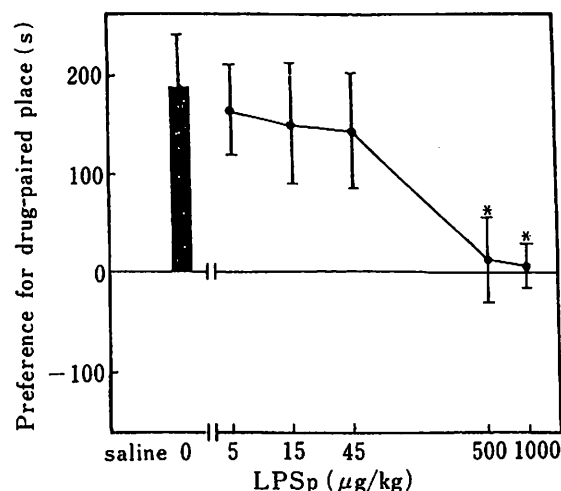


Fig. 5. Influence of Pretreatment with LPSp on the Place Conditioning Produced by Cocaine

SD rats were injected cocaine i.p. and then put in one compartment of box which was divided into two equally size compartments divided by a sliding partition for 50 min. One compartment was white with a textured floor, the other was black with a smooth floor. The next day, the same rat was put in the other compartment after saline injection for 50 min. The treatment order of injection and that of compartment were counter balanced across subjects. And these treatments were repeated two cycle. On day 5, preference for a particular place by rat was assessed in the drug free access to both compartment. The time spent in each compartment for 15 min was measured automatically. In this assay, LPSp was injected i.p. 60 min before the cocaine injection. * $p < 0.05$.

Self-rescue balancer の実際の臨床での応用を考えた場合、その1つである LPSp を例えにとれば、依存症治療において薬物使用を中止したことにより生じる禁断症状を抑制するために使用することができると思われる。すなわち、患者が薬物を欲した時薬物のかわりに self-rescue balancer, 例えば LPSp を投与し、これによって出現する β -エンドルフィンの作用でこの禁断症状を回避する。これを繰り返すことにより薬物の使用により乱されていた生体バランスを自然な形で正常に戻すことが可能と思われる。しかしこの場合にも依存症の根絶ということは、患者自身の強い意志の問題となるであろう。そして患者自身の意志をより高めるためには、カウンセリング等患者の精神面でのサポートなどという社会学的側面の強化が必要である。また患者自身の意志で LPSp を選択させるために、投与時になるべく苦痛を与えない投与方法、例えば経口、経皮といった投与方法の検討が必要と思われる。LPSp の場合経口、経皮投与（皮内注射）において鎮痛作用が誘導されることより、経口、経皮投与による薬物依存症への応用が期待される。

本稿は、帝京大学生物工学研究センターにおける水野・柚グループの研究の一部の総括レビューである。ご指導、ご校閲を賜った帝京大学生物工学研究センター 水野伝一教授並びに柚源一郎教授に深謝いたします。

引用文献

- 1) M. Holloway, *Sci. Am.*, **264**, 70 (1991).
- 2) P. M. Dougherty, J. Pearl, K. J. Krajewski, N. R. Pellis, N. Dafny, *J. Neuropharmacology*, **26**, 1595 (1987).
- 3) S. H. Snyder, *Sci. Am.*, **236**, 44 (1977).
- 4) J. Wybran, *Federation Proc.*, **44**, 92 (1985).
- 5) 広川勝彦, “神経内分泌免疫系のクロストーク,” 学会出版センター, 東京, 1993, pp. 3—12.
- 6) 小林宏行, 川上正舒, 免疫薬理, **11**, 169 (1993).
- 7) G. Olson, R. Olson, A. Kastin, *Peptides*, **11**, 1277 (1990).
- 8) N. Dafny, B. Prieto-Gomez, C. Reyes-Vazquez, *J. Neuroimmunol.*, **9**, 1 (1985).
- 9) 原田喜男, 免疫薬理, **11**, 153 (1993).
- 10) C. Plata-Salaman, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **15**, 185 (1991).
- 11) R. Bernardini, T. C. Kamilaris, A. E. Calogero, E. D. Johnson, M. T. Gomez, P. W. Gold, G. P. Chrousos, *Endocrinology*, **126**, 2876 (1990).
- 12) D. Mizuno, “Tumor necrosis factor: Structure-Function relationship and clinical application,” ed. by T. Osawa, B. Bonavida, 1990, pp. 1—24.
- 13) P. K. Peterson, G. Gekker, C. C. Chao, R. Schut, T. W. Molitor, H. H. Balfour Jr., *J. Immunol.*, **146**, 81 (1991).
- 14) P. D. Francesco, L. Belogi, F. Pica, G. Cavallo, R. Gariano, C. Santiangeli, C. Croce, Z. Tubaro, E. Garaci, *Med. Sci. Res.*, **19**, 653 (1991).
- 15) G. J. Chen, R. Pillai, J. R. Erickson, F. Martinez, A. L. Estrada, R. R. Watson, *Toxicol. Lett.*, **59**, 81 (1991).
- 16) P. K. Peterson, B. Sharp, G. Gekker, C. Brummitt, W. F. Keane, *J. Immunol.*, **138**, 3907 (1987).

- 17) E. Tubaro, G. Boreli, C. Croce, G. Cavallo, C. Santiangeli, *J. Infect. Dis.*, **148**, 656 (1983).
- 18) G.-I. Chen, R. R. Watson, *J. Leukocyte Biol.*, **50**, 349 (1991).
- 19) R. M. Pillai, R. R. Watoson, *Toxicol. Lett.*, **53**, 269 (1990).
- 20) P. Lorenzo, A. Portoles, J. V. Beneit, E. Randa, A. Portoles, *Immunopharmacol.*, **14**, 93 (1987).
- 21) E. Tubaro, U. Avico, C. Santiangeli, P. Zuccaro, G. Cavallo, R. Pacifici, C. Croce, G. Borelli, *Int. J. Immunopharmacol.*, **7**, 865 (1985).
- 22) J. Garzon, P. Sauchez-Blazquez, *Life Sci.*, **50**, 2099 (1992).
- 23) E. Wei, H. H. Loh, *Science*, **193**, 1262 (1976).
- 24) W. R. Lange, P. J. Fudala, E. M. Dax, R. E. Johnson, *Drug and Alcohol Depend.*, **26**, 19 (1990).
- 25) N. K. Mello, J. H. Mendelson, *Science*, **207**, 657 (1980).
- 26) A. A. Gomaa, L. H. Mohamed, H. N. Ahmed, *Eur. J. Pharmacol.*, **170**, 129 (1989).
- 27) V. P. Dole, M. Nyswander, *J. Am. Med. Assoc.*, **193**, 646 (1965).
- 28) J. D. Blaine, P. Renault, G. L. Levine, J. A. Whysner, *Ann. NY. Acad. Sci.*, **311**, 214 (1978).
- 29) J. D. Blaine, P. R. Renault, D. B. Thomas, J. A. Whysner, *Ann. NY. Acad. Sci.*, **362**, 101 (1981).
- 30) W. R. Martin, D. R. Jasinski, P. A. Mansky, L. Ky, *Arch. Gen. Psychiatry*, **28**, 784 (1973).
- 31) N. K. Mello, J. H. Mendelson, J. C. Kuehne, M. S. Sellers, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **216**, 45 (1981).
- 32) C. Spyraiki, G. G. Nomikos, D. D. Varonos, *Behavioral Brain Res.*, **29**, 57 (1987).
- 33) C. B. Hybner, G. F. Koob, *Neuropsychopharmacol.*, **3**, 101 (1990).
- 34) D. C. S. Roberts, G. Vickers, *Psychopharmacologia*, **82**, 135 (1984).
- 35) A. Ettenberg, H. O. Pettit, F. E. Bloom, G. F. Koob, *Psychopharmacologia*, **78**, 204 (1982).
- 36) H. de Wit, R. A. Wise, *Can. J. Psychol.*, **31**, 195 (1977).
- 37) M. C. Wilson, C. R. Schuster, *Psychopharmacologia*, **75**, 119 (1981).
- 38) D. R. Britton, P. Curzon, R. G. Mackenzie, J. W. Keabian, J. E. G. Williams, D. Kerkman, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **39**, 911 (1991).
- 39) C. B. Hubner, J. E. Moreton, *Psychopharmacologia*, **105**, 151 (1991).
- 40) H. Koyuncuoglu, F. Aricioglu, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **39**, 575 (1991).
- 41) K. A. Trujillo, H. Akil, *Science*, **251**, 85 (1991).
- 42) L. Pulvirenti, N. R. Swerdlow, G. Koob, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **40**, 841 (1991).
- 43) T. Suzuki, Y. Shinozaki, Y. Masukawa, M. Misawa, *Jpn. J. Psychopharmacol.*, **12**, 25 (1992).
- 44) V. Iglesias, L. F. Alguacil, C. Alamo, E. Cuenca, *Eur. J. Pharmacol.*, **211**, 35 (1992).
- 45) N. Dafny, *Life Sci.*, **32**, 303 (1983).
- 46) N. Dafny, B. Prieto-Gomez, C. Reyes-Vazquez, *J. Neuroimmunol.*, **9**, 1 (1985).
- 47) P. M. Dougherty, N. Dafny, *J. Neuroscience Res.*, **19**, 140 (1988).
- 48) N. Dafny, C. Reyes-Vazquez, *Immunopharmacol.*, **9**, 13 (1985).
- 49) H. Nakamura, K. Nakanishi, A. Kita, T. Kadokawa, *Eur. J. Pharmacol.*, **149**, 49 (1988).
- 50) K. Masek, *Int. J. Immunotherapy*, **1**, 177 (1985).
- 51) H. N. Bhargava, P. Ramarao, A. Gulati, K. P. Gudehithlu, G. A. Tejwani, *Life Sci.*, **45**, 2529

- (1989).
- 52) S. J. Lolait, A. T. W. Lim, B. H. Toh, J. W. Funder, *J. Clin. Invest.*, **73**, 277 (1984).
 - 53) A. Kavelaars, R. E. Ballieux, C. J. Heijnen, *J. Immunol.*, **142**, 2338 (1989).
 - 54) S. J. Lolait, J. A. Clements, A. J. Markwick, C. Cheng, M. McNally, A. Smith, J. Funder, *J. Clin. Invest.*, **77**, 1776 (1986).
 - 55) D. Harboun-McMenamin, E. M. Smith, J. E. Blalock, *Infect. Immun.*, **48**, 813 (1985).
 - 56) T. Nishizawa, H. Inagawa, H. Oshima, T. Okutomi, D. Tsukioka, M. Iguchi, G.-I. Soma, D. Mizuno, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 479 (1992).
 - 57) T. Okutomi, H. Inagawa, T. Nishizawa, H. Oshima, G.-I. Soma, D. Mizuno, *J. Biol. Resp. Modif.*, **9**, 564 (1990).
 - 58) T. Okutomi, Y. Yamazaki, *Cancer Res.*, **48**, 1808 (1988).
 - 59) T. Okutomi, T. Nishizawa, H. Inagawa, A. Morikawa, S. Takeuchi, G.-I. Soma, D. Mizuno, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 1001 (1992).
 - 60) T. Okutomi, T. Nishizawa, H. Inagawa, G.-I. Soma, M. Minami, M. Satoh, D. Mizuno, *Eur. Cytokine Netw.*, **3**, 417 (1992).
 - 61) T. Suzuki, M. Funada, Y. Sugano, M. Misawa, T. Okutomi, G.-I. Soma, D. Mizuno, *Life Sci.*, **54**, 75 (1994).
 - 62) 矢吹由香里, 聖マリアンナ医科大学雑誌, **21**, 737 (1993).
 - 63) J. Kamei, T. Suzuki, M. Misawa, Y. Kasuya, H. Nagase, T. Okutomi, G.-I. Soma, D. Mizuno, *Eur. J. Pharmacol.*, **251**, 95 (1994).
 - 64) T. Suzuki, Y. Shiozaki, Y. Masukawa, M. Misawa, H. Nagase, *Jpn. J. Pharmacol.*, **58**, 435 (1992).
 - 65) T. A. Kosten, D. W. Marby, C. J. Nestler, *Life Sci.*, **49**, 201 (1991).
 - 66) V. K. Shukla, L. R. Goldfrank, H. Turndorf, M. Bansinath, *Life Sci.*, **49**, 1887 (1991).
 - 67) Y. Fukagawa, J. L. Katz, T. Suzuki, *Eur. J. Pharmacol.*, **170**, 47 (1989).
 - 68) M. E. Carroll, S. T. Lac, *Psychopharmacologia*, **106**, 439 (1992).
 - 69) C. Muntaner, K. Kumor, C. Nagosh, J. H. Jaffe, *Psychopharmacologia*, **105**, 37 (1991).
 - 70) T. Suzuki, Y. Shiozaki, Y. Masukawa, M. Misawa, *Jpn. J. Alcohol Drug Dependence*, **27**, 81 (1992).
 - 71) D. Parolaso, G. Patrini, G. Gragnoni, P. Massi, A. Groppetti, M. Pareti, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **35**, 137 (1990).
 - 72) M. Lerida, J. Garzon, P. Sanchez-Blazquez, *Life Sci.*, **46**, 329 (1990).
 - 73) L. Pani, S. Carboni, A. Kuzmin, G. L. Gessa, Z. L. Rossetti, *Eur. J. Pharmacol.*, **176**, 245 (1990).
 - 74) L. Pani, A. Kuzmin, M. Diana, G. Memotis, G. L. Gessa, Z. L. Rossetti, *Eur. J. Pharmacol.*, **190**, 217 (1990).
 - 75) T. Suzuki, M. Funada, M. Narita, M. Misawa, H. Nagase, *Eur. J. Pharmacol.*, **205**, 85 (1991).
 - 76) J. C. Leza, I. Lizasoain, L. Pedro, *Psychopharmacologia*, **102**, 106 (1990).
 - 77) H. Koyuncuoglu, M. Gungor, H. Sagduya, F. Aricioglu, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **35**, 47 (1990).