

Mo-8282 の中枢作用

鳥取大学医学部薬理学教室 (主任 君島健次郎教授)

田 辺 恭 子・木 下 ゆか子・徳 吉 公 司
祝 部 大 輔・赤 松 由美子・君 島 健次郎

Effects of Mo-8282, a new antidepressant, on the central nervous system

Kyoko TANABE, Yukako KINOSHITA, Kooji TOKUYOSHI,
Daisuke HOURI, Yumiko AKAMATSU and Kenjiro KIMISHIMA
*Department of Pharmacology, Tottori University
School of Medicine, Yonago 683, Japan*

ABSTRACT

Effects of 1, 2, 3, 4-tetrahydro-2-methyl-9H-dibenzo [3, 4 : 6, 7] cyclohepta [1, 2-c] pyridine maleate (Mo-8282, MOD-20) chemically related to mianserin, on the central nervous system were analyzed behaviorally and electroencephalographically in mice, rats and rabbits.

Mo-8282 showed excitatory effects slightly in small doses and inhibitory effects in large doses on spontaneous locomotor activities in mice, and antagonized dose-dependently on hyperactivity induced by methamphetamine.

Mo-8282 showed inhibitory effects slightly in large doses on maximal electroshock seizure test, but did not affect pentetrazol-induced convulsion in mice.

Mo-8282 did not affect the rotarod test, traction test and tremor induced by tremorine, but potentiated the sleep induced by ethanol.

In staircase test in rats, Mo-8282 showed slightly different patterns from those of imipramine, a typical tricyclic antidepressant.

In electroencephalographic studies in rabbits, Mo-8282 produced slow waves with high amplitude in neocortex, and inhibited slightly the arousal responses by stimulation of midbrain reticular formation, but did not affect the hippocampal afterdischarges by stimulation of dorsal hippocampus.

Based on above-noted results, it was considered that Mo-8282 should be a characteristic antidepressant.

(Accepted on April 11, 1985)

Mo-8282 は抗うつ薬である mianserin の化学構造と類似点を持つ 1, 2, 3, 4-tetrahydro-2-methyl-9H-dibenzo [3, 4 : 6, 7] cyclohepta [1, 2-c] py-

ridine maleate (MOD-20, DCP) で (図1), 強い histamine H₂-receptor の遮断作用を有することが知られているが (大西ら, 1985 a), 抗うつ薬である

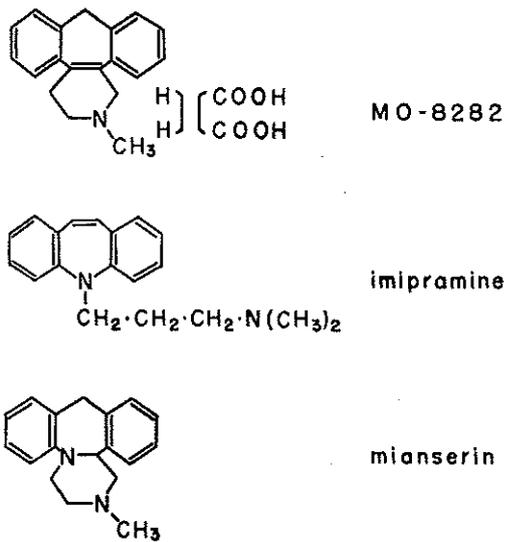


図 1. Mo-8282 および類似薬の化学構造

mianserin との化学構造上の類似からその中枢神経系に対する作用には興味を持たれるところである。

今回われわれは本薬物入手の機会を得たので、その中枢作用について検討を加えた。

実験方法

実験動物：

dd 系マウス, Wistar 系ラットおよび成熟ウサギを無麻酔のまま使用した。

実験方法：

実験成績の各項において記す。

使用薬物：

Mo-8282 は水に不溶のため 0.2% CMC または 0.5% アラビアゴム懸濁液とし、経口投与または腹腔内投与を行った。

その他の薬物として pentetrazol, phenylquinone, tremorine などを用いた。

実験成績

1. 自発運動および協調運動に及ぼす影響

a) 自発運動量

1 群 6 匹のマウスを用いて自発運動量測定装置 (Animex activity meter) により連続的に運動量をカウントさせ Mo-8282 5-100 mg/kg の経口投与および腹腔内投与の影響を調べた。

(1) Mo-8282 単独投与

5 mg/kg を応用すると、投与 1-1.5 時間後まではわずかに自発運動量の減少がみられるが、その後は 2-6 時間後に至るまで経口投与の 3 群中 1 群と腹腔内投与

の 2 群中 1 群でやや運動量増加が認められたが、その他の群ではほとんど対照群と差は認められなかった。

10 mg/kg 投与の 5 群 (経口投与 3 群, 腹腔内投与 2 群) でもほぼ同様で、応用 1-1.5 時間後までは軽度の自発運動量の減少がみられ、その後はときに全例が動かずカウントしないこともあるが毎分 50 カウント前後の動きを示すことが多く、6 時間後までこの状態が続いた。

20 mg/kg 投与では (経口, 腹腔内それぞれ 2 群), 経口投与の 1 群のみが 6 時間後まで自発運動量の軽度増加が認められたが、他の群はすべて 5 mg/kg 投与群とほぼ同程度の運動量 (対照群に比べてやや減少傾向) を示した。

40 mg/kg 経口投与群では毎分のカウント数がやや少なく、自発運動量の軽度減少の傾向を示したが、腹

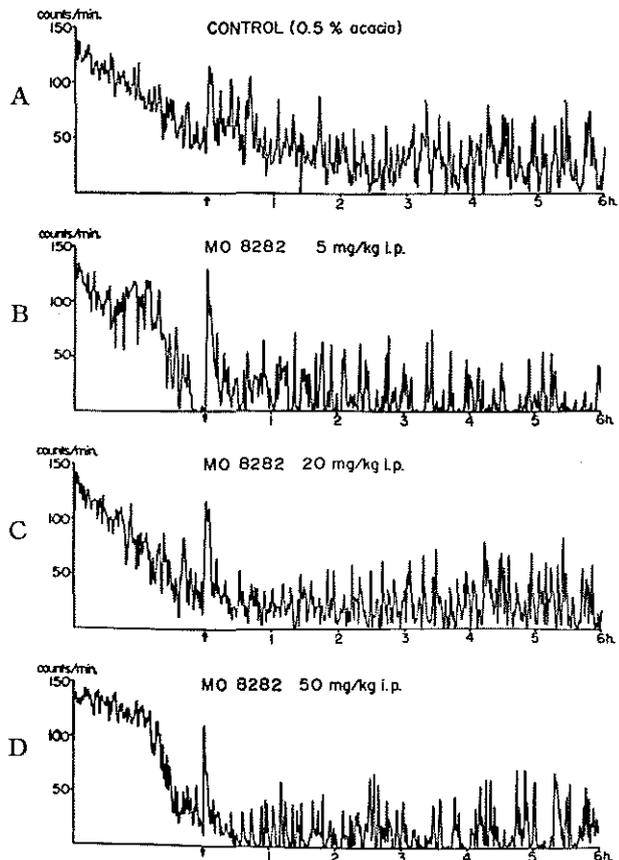


図 2. マウスの自発運動量に及ぼす Mo-8282 の影響

A: 対照 (0.5% アラビアゴム液),

B: Mo-8282 5 mg/kg 腹腔内注射,

C: Mo-8282 20 mg/kg " ,

D: Mo-8282 50 mg/kg " .

縦軸は毎分のカウント数, 横軸は時間 (図 3 も同じ)。

腔内投与群ではほとんど影響が認められなかった。

50 mg/kg 投与の両群（経口、腹腔内）と 100 mg/kg の腹腔内投与群では毎分のカウント数は 20 mg/kg, 40 mg/kg 投与の際とほぼ同じ程度（約 50 カウント）で、著変は認められなかった。

図 2 に Mo-8282 の各量の腹腔内投与による自発運動量の経時的变化を示したが、Mo-8282 投与の 1-1.5 時間後までに限れば、自発運動量の用量依存的な抑制が認められた。

(2) methamphetamine との併用

同じく 1 群 6 匹のマウスを用い、methamphetamine 1 mg/kg を皮下注射すると、図 3 A にみられるごとく注射後 2.5 時間頃まで著明な自発運動量の増加を示す。これに対し Mo-8282 5 mg/kg および 10 mg/kg を 1 時間前に腹腔内注射した群では、自発運動量もその持続時間も用量依存的に抑制された（図 3 B, C）。

b) 回転棒試験 (rotarod test)

直径 3 cm, 毎分 16 回転する回転棒 (rotarod) を

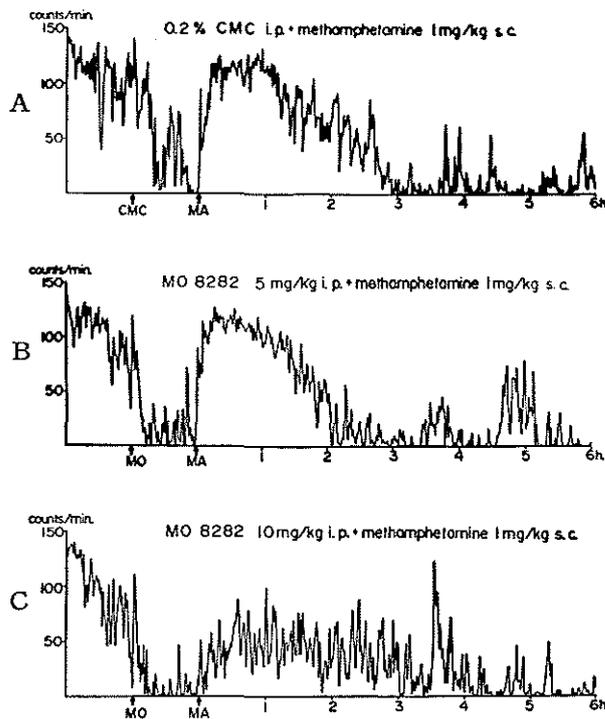


図 3. methamphetamine 興奮に対する Mo-8282 の影響

A : 対照 (0.2% CMC + methamphetamine 1 mg/kg 皮下注射),

B : Mo-8282 5 mg/kg + " " ,

C : Mo-8282 10 mg/kg + " " .

用い、実験前日の 3 回の試行で毎回 3 分以上落下しなかったマウスだけを選んでおく。このマウスを 1 群 10-20 匹とし、Mo-8282 5-50 mg/kg 経口投与 120 分後に test を行ったが、全く影響は認められなかった。

c) 懸垂試験 (traction test)

Courvoisier らの方法に従い、水平に張った針金にマウスを前肢だけで懸垂させ、10 秒以内に少なくとも 1 側の後肢を針金にかけた場合を正常とし、それ以外は後肢をかけないが、ぶら下がったままの状態と、把握がしきれなくて落下するものとに区別して観察記録した。実験は 1 群 10 匹のマウスを使用して行ったが、Mo-8282 5-50 mg/kg の経口投与では全く影響がみられなかった。

2. カタレプシー惹起作用および眼瞼下垂作用

a) カタレプシー惹起作用

Koffer らの方法に準じて高さ 6 cm の水平棒にマウスの前肢のみかけさせ、その姿勢を 30 秒以上保持したものをカタレプシー陽性と判定した。なお水平棒は直径 2.5 mm の金属棒にすべり止めの糸を巻きつけて使用した。

1 群 10 匹のマウスに Mo-8282 2-50 mg/kg を経口投与し、2 時間後に test を行ったが、2-20 mg/kg までの量ではカタレプシー発現は全く認められず、50 mg/kg 投与群で 1 例のみがカタレプシー陽性を示した。

b) 眼瞼下垂作用

1 群 10 匹のマウスを用い Mo-8282 2-50 mg/kg 経口投与後、経時的に眼瞼下垂の発現状態（1/4 以上の眼瞼下垂をおこしたものを陽性とした）を調べたが、4 時間後に至るまですべて陰性で、眼瞼下垂は全く発現しなかった。

3. 抗けいれん作用

a) 最大電撃けいれん法

1 群 10 匹以上のマウスを使用し、角膜電極と Woodbury & Davenport の装置を用いて 50 mA, 0.2 秒の頭部通電を行い、その際の強直性伸張けいれん (tonic extensor, TE) の消失を指標として Mo-8282 の影響を調べた。

結果は表 1 に示すごとく、5-50 mg/kg 経口投与 120 分後の電撃けいれんにより TE の消失は全く認められず、100 mg/kg の大量投与で TE の消失が約半数に認められた。なお 10-50 mg/kg の腹腔内投与でも TE の消失は全く認められず、100 mg/kg 投与で TE の消失が約半数に認められた。

表 1. マウスの最大電撃けいれんに及ぼす Mo-8282 の影響

用 量 (mg/kg)	例 数	けいれん発現例			死 亡 例
		TF	TE	CL	
対 照	30	30	30	12	18
5	20	20	20	3	17
10	20	20	20	13	7
20	20	20	20	11	7
50	20	20	20	6	8
100	13	11	6	12	1

TF : tonic flexor, 強直性屈曲けいれん,
TE : tonic extensor, 強直性伸展けいれん,
CL : clonic convulsion 間代性けいれん
(表 2 も同じ).

b) pentetrazol けいれん法

pentetrazol 90mg/kg をマウスに皮下注射すると、5-15 分後に最小けいれん (minimal full seizure, MF) をおこし、ときにくり返したり続いて飛び上ったり (jumping), ビーカー内を動きまわったり、もがく、などの興奮状態となり、短時間の間代性けいれん (clonic convulsion, CL) をおこすものもあるが、7-50 分後までに強直性屈曲けいれん (tonic flexor, TF) から強直性伸展けいれん (tonic extensor, TE) をおこしてほぼ全例死亡する。抗けいれん作用の判定は MF 以上のけいれんの消失を指標とした。

1 群 10 匹以上のマウスに Mo-8282 を投与し、120 分後に pentetrazol を注射すると、表 2 にみられるように 5-100 mg/kg の経口投与で最小けいれん

表 2. マウスの pentetrazol けいれんに及ぼす Mo-8282 の影響

用 量 (mg/kg)	例 数	けいれん発現例				死 亡 例
		MF	TF	TE	計(%)	
対 照	30	30	28	28	30(100)	28
5	10	10	10	10	10(100)	10
20	20	20	19	19	20(100)	19
50	20	20	19	19	20(100)	19
100	15	15	14	14	15(100)	14

MF : minimal full seizure, 最小けいれん.

(MF) 以上のけいれんが全例に発現し、抗けいれん作用は全く認められず、5-100 mg/kg の腹腔内投与でも同様に抗けいれん作用は認められなかった。

4. 鎮痛作用

a) Haffner 法

1 群 6 匹のマウスを用いて、実中研型鎮痛効果測定装置を用いて尾根部に圧刺激を加えた際の仮性疼痛反射 (biting, vocalization, head turning) の閾値を決定し、それに対する Mo-8282 10, 20, 50 mg/kg 経口投与の影響を調べたが、2 時間後の test で対照の閾値に比べ有意の差は認められなかった。

b) phenylquinone 法

Siegmund らの方法に従い、1 群 10-40 匹のマウスを用い Mo-8282 0.5-50 mg/kg 経口投与 2 時間後の影響を調べたが、phenylquinone 0.02 溶液、20 ml/kg の腹腔内注射後 15 分間に stretching 姿勢を示すものが、10 mg/kg 以下の投与群では 70-100% 出現し鎮痛作用はほとんど認められなかったが、20-50 mg/kg 投与群ではかなり著明な抑制作用が認められた (表 3)。

表 3. phenylquinone 法による Mo-8282 の鎮痛効果

用 量 (mg/kg)	例 数	st. 出現率 (%)	1 匹当たり st. 平均回数
対 照	40	100	41
2	20	100	19
5	20	70	13
10	20	80	9
20	20	40	3
50	20	5	1

st. : stretching 姿勢

5. ethanol 睡眠に及ぼす影響

1 群 19 匹以上のマウスを用い、Mo-8282 1-20 mg/kg 経口投与 2 時間後に 20% ethanol 10 ml/kg を静注しておこる睡眠からの回復までの時間 (正向反射の回復時間) を測定した。対照群 (20% ethanol 単独の静注, 43 匹) の平均睡眠時間は 72.1 秒であったが、この 2-5 倍以上の睡眠持続を示した例数とその発現率を表 4 に示す。すなわち Mo-8282 1 mg/kg 投与群ではほとんど影響が認められないが、10 および 20 mg/kg 投与の両群では 2 倍以上の睡眠をおこした

表 4. マウスの ethanol 睡眠に及ぼす Mo-8282 の影響

用 量 (mg/kg)	例 数	睡眠例数と発現率 (%)			
		2 倍	3 倍	4 倍	5 倍 以上
対 照	43	4(9.3)	3(7.0)	1(2.3)	0
1	22	1(4.5)	1(4.5)	1(4.5)	1(4.5)
10	19	6(31.6)	3(15.8)	1(5.3)	1(5.3)
20	21	8(31.8)	2(9.5)	1(4.8)	1(4.8)

ものの発現率はいずれも 31% と対照よりかなり増加し、3-5 倍延長例も対照群より増加を示した。

6. 抗 tremorine 作用

tremorine 25 mg/kg (100% 振せん量) を 1 群 10-20 匹のマウスに皮下注射しておこる振せんおよび自律症状 (流涎, 下痢, 眼脂など) に対する Mo-8282 10-100 mg/kg 経口投与の影響を検討した。

結果は表 5 に示すごとく、振せんの発現は全く抑制されなかったが、自律神経刺激症状のうち、下痢が著明に抑制されたほか、眼脂が 60-100 mg/kg 投与群で抑制された。

7. staircase test (階段試験)

Thiébot ら (1973) により抗不安薬の簡単な screening 法として紹介された staircase test による検討を行った。

階段 (staircase) は図 4 に示す如く、それぞれの幅 20 cm, 高さ 6 cm, 長さ 15 cm の階段を 5 段組み立てた高さ 30 cm, 長さ 95 cm の木製の装置を用い、200

表 5. マウスの tremorine 振せんに及ぼす Mo-8282 の影響

用 量 (mg/kg)	例 数	振 せん	自 律 症 状		
			流涎	下痢	眼脂
対 照	20	20	20	11	20
10	10	10	9	2	9
30	10	10	9	2	5
60	10	10	7	1	4
100	10	10	7	0	1

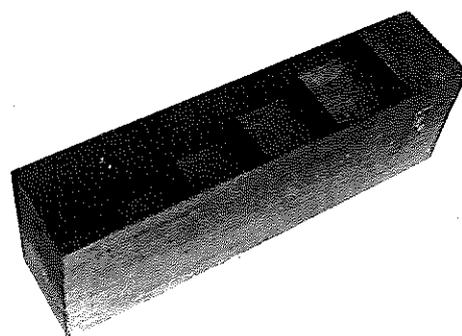


図 4. 階段試験 (staircase test) の装置

g 前後の成熟雄性 Wistar 系ラットを一番下の床に階段を背にして静かに置き、その後 3 分間のラットの立ち上り回数 (平均 10.5 回) と階段を昇る回数 (平均 5.5 回) を記録した。なお薬物は 0.2% CMC 懸濁液として 5 ml/kg の割合で腹腔内に注射し、30 分後にテストを行いその影響を調べた。

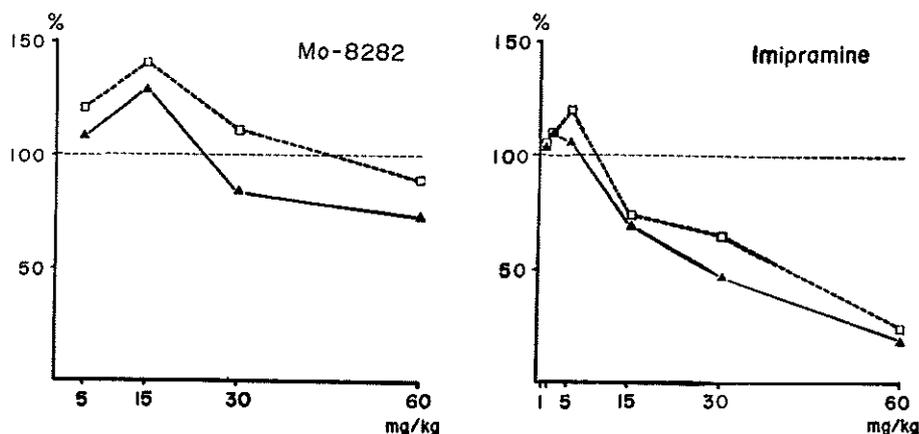


図 5. ラットの階段試験に及ぼす Mo-8282 および imipramine の影響

実線：立ち上り回数，点線：階段を昇る回数。

縦軸は反応率 (%), 横軸は薬用量。

結果は図5に示すごとく、階段を昇る回数は Mo-8282 15 mg/kg 投与で最大となりその後用量増加と共にゆるやかな下降を示す。また立ち上り回数も階段を昇る回数とはほぼ平行状態を示し、30-60mg/kgでは対照の値よりやや減少を示した。

このパターンは抗不安薬のそれとは全く異なり、むしろ抗うつ薬である imipramine のそれと類似点を示す(図5)。

8. 体温に及ぼす影響

1群10匹のマウスの直腸温をサーミスター温度計で経時的に測定し、これに対する Mo-8282 の影響を調べた。結果は図6に示すごとく 5 mg/kg 経口投与群ではほとんど影響は認められないが、20 mg/kg および 100 mg/kg 投与では最高 $-4 \sim 6.5^{\circ}\text{C}$ の体温下降が認められた。

9. 脳波に及ぼす影響

あらかじめ皮質3カ所(前頭部、側頭部、後頭部)および皮質下3-4カ所(視床、視床下部、中脳網様体、背側海馬、扁桃核)に双極電極を植込んだ無麻酔ウサギを用い、脳波学的検討を行った。

a) 自発脳波

Mo-8282 5 mg/kg の腹腔内投与では、皮質脳波の速波成分の減少傾向を示すのみで、60-90分後に至るまでほとんど影響は認められない。

10 mg/kg を腹腔内に応用した3例中2例は7-10分頃から速波成分の減少と高振幅徐波成分が優勢となり30-40分頃まで続いたが、その後次第に元に戻った。また他の1例は速波成分の減少傾向を示したのみであった。

20 mg/kg 投与の2例は、いずれも10分前後から速

波成分の減少と高振幅徐波を示すようになり40-60分頃まで続いたが、60-70分頃から回復に向かい、120-150分後にはほぼ元に戻った(図7)。

b) 中脳網様体刺激による覚醒反応

中脳網様体上行賦活系(reticular ascending activating system)を100 Hz, 1 msec, 0.5-2.5 Vの矩形波で刺激すると、皮質脳波には低振幅の非同期化(desynchronization)がみられる。

これに対し Mo-8282 10-20 mg/kg を腹腔内に投与したものが4例あるが、20 mg/kg 投与の1例で20-40分頃まで軽度の抑制傾向が認められたが、他はいずれも影響が認められなかった。

c) 海馬後放電

背側海馬を100 Hz, 1 msec, 1-5 Vの矩形波で5-7秒間刺激すると、海馬誘導に spike & wave など種々の形の特有な海馬発作性放電が出現し他の誘導にも波及する。

これに対し Mo-8282 10-20 mg/kg を腹腔内投与した5例では、すべて影響が認められなかった(図8)。

d) physostigmine 覚醒反応

中枢神経系における cholinergic function の変化をうかがう意味で physostigmine 静注による脳波覚醒反応に対する Mo-8282 の影響を調べた。

図9上段に示すように、physostigmine 0.1 mg/kg を静注すると、皮質脳波は低電位速波となり同時に海馬に覚醒波が出現し、この状態は35-50分後まで持続する。

これに対し Mo-8282 10-20 mg/kg を腹腔内に投与したものが4例あるが、ほとんど影響が認められなかった10 mg/kg 投与の1例を除いて、他はすべて覚醒

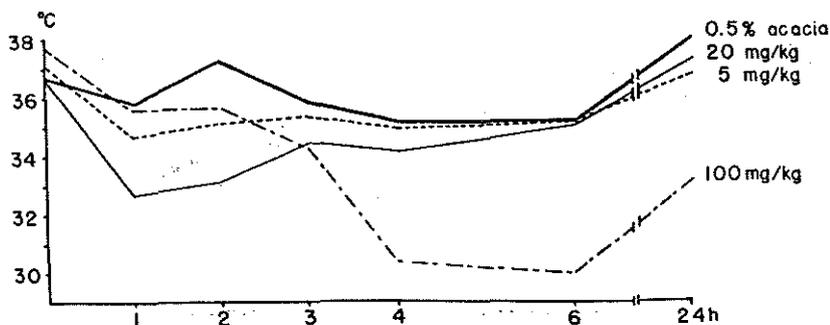


図6. マウスの直腸温に及ぼす Mo-8282 の影響

太線：対照 (0.5%アラビアゴム液), 点線：Mo-8282 5 mg/kg,

細線：Mo-8282 20 mg/kg, 破線：Mo-8282 100 mg/kg.

縦軸は体温, 横軸は時間経過.

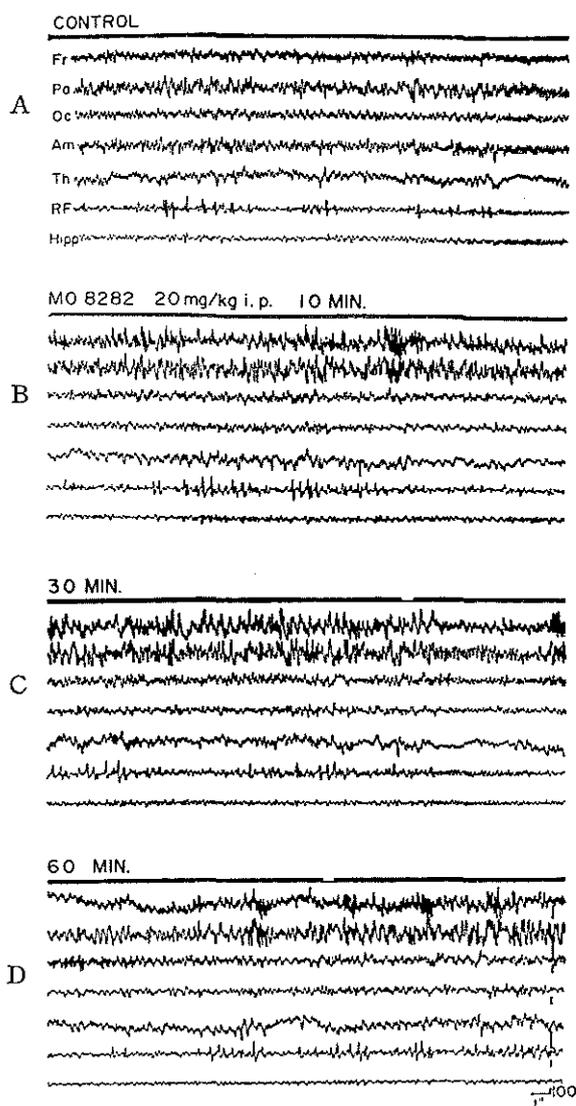


図 7. 自発脳波に及ぼす Mo-8282 の影響

- A : 対照,
- B : Mo-8282 20 mg/kg 腹腔内応用 10 分後,
- C : 30 分後,
- D : 60 分後.

脳波は上から皮質 3 カ所 (前頭, 側頭, 後頭部) と扁桃核, 視床, 中脳網様体, 海馬の誘導 (図 9 まで同じ).

反応の軽度短縮を示した.

図 9 にその 1 例を示すが, 対照の覚醒反応が 43 分頃から回復傾向を示すのに対し, Mo-8282 20 mg/kg

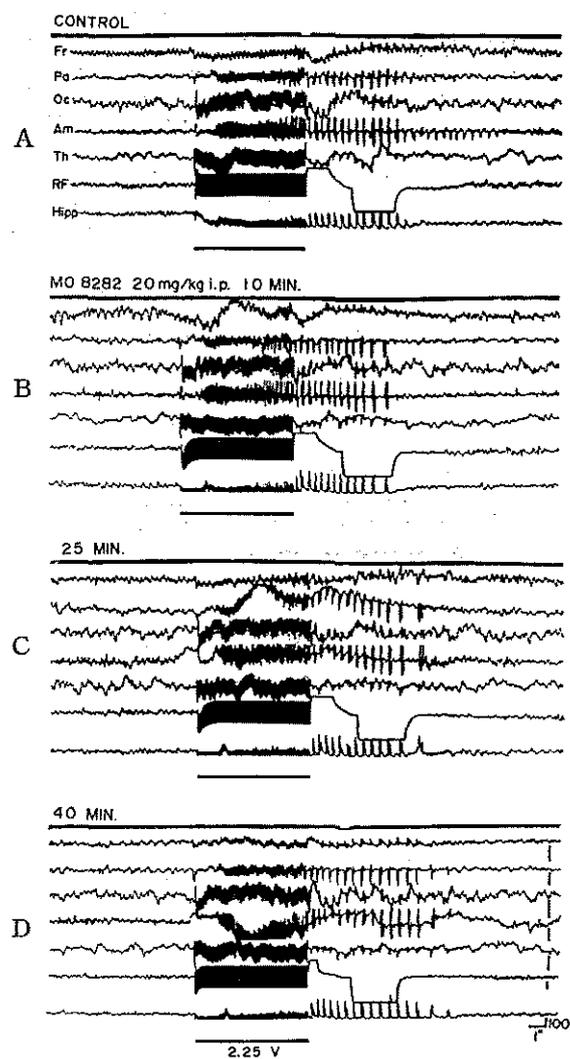


図 8. 海馬後放電に及ぼす Mo-8282 の影響

- A : 対照 (2.25 V 刺激による後放電と他部位への波及),
- B : Mo-8282 20 mg/kg 腹腔内応用 10 分後,
- C : 25 分後,
- D : 40 分後.

応用後には同量の physostigmine 静注による覚醒反応は 35 分頃から回復に向かった.

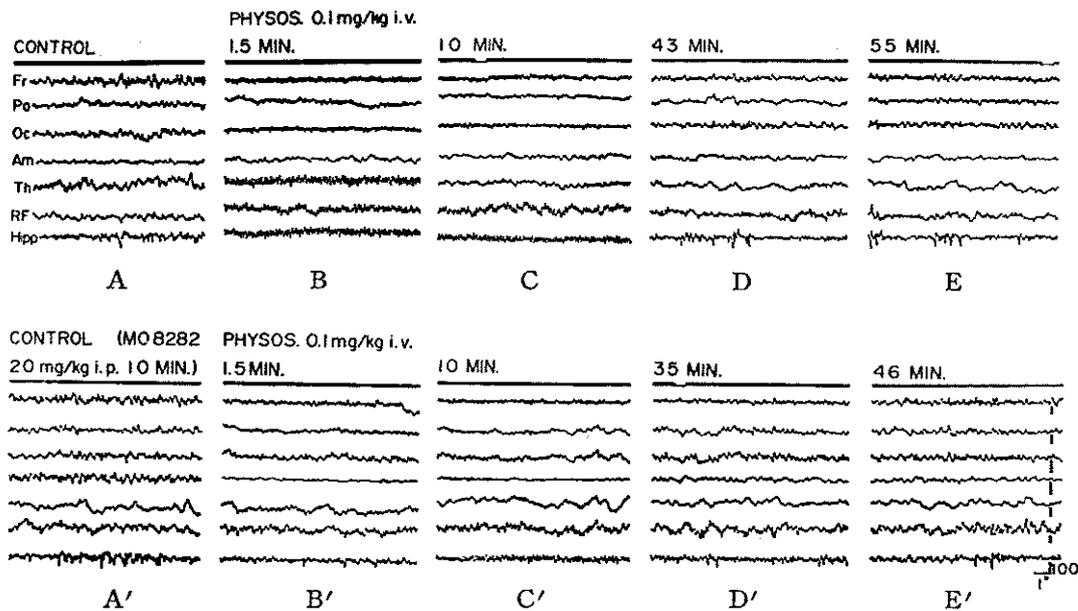


図 9. physostigmine 覚醒脳波に及ぼす Mo-8282 の影響

上段は対照,

A: 自発脳波,

B: physostigmine 0.1 mg/kg 静注 1.5 分後,

C: 10 分後, D: 43 分後, E: 55 分後.

下段,

A': Mo-8282 20 mg/kg 腹腔内応用 10 分後,

B': physostigmine 0.1 mg/kg 静注 1.5 分後,

C': 10 分後, D': 35 分後, E': 46 分後.

考察および結論

Mo-8282 はオランダの Organon 社で開発され、著明な抗 histamine 作用 (H_1) および抗 serotonin 作用が認められ、またかなり強い histamine H_2 -receptor 遮断作用も知られている薬物であり、その化学構造が近年特異な作用機序を持つ抗うつ薬として注目されている mianserin と類似点を有することから、本薬の中枢神経系に対する作用には興味を持たれるところである。

今回の実験における Mo-8282 の中枢作用としては、自発運動量に対しては 6 時間の経過として総合的に判断すると、小量では軽度の増強、大量で軽度の抑制作用を示し、また最大電撃けいれんに対しては大量で抑制作用を示したものの、pentetrazol けいれんに対しては全く抑制効果を示さず、回転棒試験や懸垂作用にはほとんど影響を及ぼさず、筋弛緩作用がほとんどないことを示すものであり、また軽度の鎮痛作用を持つこと、ethanol 睡眠の増強作用を示すことや大量応用

でカタレプシー惹起作用を持つ可能性などが明らかとなった。なお大西ら (1985b) の行動薬理学的な研究では、Mo-8282 はマウスの自発運動量を 60 分後まで用量依存的に抑制するという、われわれの実験結果と同じであったが、その後の運動量の増加作用については観察報告がなく、この点大西らの実験では各 1 匹のマウスを用いたもので (6 匹を用い別々に実験してそれらの平均値を求める)、われわれの集団マウスの使用 (1 群 6 匹を同一ケージ内に置く方法) とは根本的に相違があるが、薬物投与後 1-1.5 時間後までに限れば、両者の結果はほぼ同様であった。

また open-field 法によりラットの自発運動 (探索行動) に対する Mo-8282 の影響を検討した山田ら (1985) の成績は、Mo-8282 10 mg/kg では運動量の増加、30 mg/kg では 1 時間後では抑制傾向を示し、われわれの結果に近いものであった。

このような諸作用は、本薬が少なくとも benzodiazepine のような抗不安薬としての特徴を有するものとは考えられず、他方 reserpine による低体温には

拮抗しないが、眼瞼下垂には有意に拮抗を示すこと(大西ら, 1985c)や methamphetamine の興奮作用に拮抗を示した今回の実験結果は、本薬が neuroleptic の特徴と抗うつ薬の特徴を合わせ持つことを考えさせる。なお山田ら(1985)は open-field 法によりラットの自発運動(探索行動)に対する methamphetamine と Mo-8282 の併用効果を調べているが、その結果は methamphetamine 自発運動増加作用が Mo-8282 によって増強されるというもので、われわれの実験成績とは相反する結果を示したが、この相違は、まず第1にラットとマウスという動物の種属差が大きく、また山田らの open-field 法ではそれぞれ1匹ずつのラット(単独動物)を各0, 1, 2, 3時間目毎に、毎回3分間だけ装置の中に入れる方法であるために、対照群を含めて連続して装置の中に置いておく場合より自発運動量が多く出ることもあり、その結果対照群の運動量に比して methamphetamine 投与1, 2時間後の運動量の増加の程度がそれ程著明でなく、われわれの1群6匹のマウス(集団動物)を用いた際の methamphetamine の自発運動量の増強効果(約3倍に増強)ほど著明でなかったこと、などがこれらの実験結果の相違をきたしたものと考えられよう。

しかしながら抗うつ薬の最も特徴的な作用として知られる muricide (mouse-killing behavior) の抑制効果については、嗅球摘出ラットにおいて本薬が amitriptyline や mianserin より3-10倍強く(大西ら, 1985c)、また staircase test における本薬の作用は、抗不安薬や neuroleptic のそれとは全く異なり(君島ら, 1980)、抗うつ薬である imipramine の示すパターンと最も類似していることなどを考え合わせると、行動学的な面からは本薬が抗うつ薬としての作用を有する可能性の強いことを示唆するものと思われる。

一方脳波学的検討からは、自発脳波に対しては速波成分の減少または高振幅徐波傾向を示したほか、中脳網様体刺激による覚醒反応の軽度抑制を示したが、海馬後放電に対しては全く影響を示さず、これらの点ではむしろ脳波学的な特徴は少ないものと思われるが、わずかに physostigmine 覚醒反応の持続を軽度短縮させたことは、imipramine などの三環抗うつ薬との類似点ともいえるが、単に弱い中枢性の抗コリン効果を示すものかも知れない。

以上のように、Mo-8282はその化学構造式や中枢薬理作用から考えて、従来の三環抗うつ薬とはやや異なる特異的な抗うつ薬としての期待が持たれ、今後の臨

床応用に当たって極めて興味のあるところである。

文 献

- 1) Courvoisier, S., Ducrot, R. and Julou, I. (1957). Psychotropic Drugs. Garattini, S. and Ghetti, V. Ed. pp. 373-391, Elsevier, Amsterdam.
- 2) Haffner, F. (1929). Experimentelle Prüfung schmerzstellender Mittel. Dtsch Med Wochenschr 55, 731-733.
- 3) 君島健次郎, 祝部大輔(1980), Stair Case Test に対する各種向精神薬の影響. 精神神経薬理シンポジウム 6, 27-34.
- 4) Koffer, K. B., Berney, S. and Hornykiewicz, O. (1978). The role of the corpus striatum in neuroleptic- and narcotic-induced catalepsy. Eur J Pharmacol 47, 81-86.
- 5) 大西治夫, 鈴木和男, 仁保 健, 伊藤千尋, 山口和夫(1985a). 新抗うつ薬 Mo-8282 の一般薬理作用。(投稿中, MOD-20研究会, 東京, 1984)
- 6) 大西治夫, 鈴木和男, 仁保 健, 伊藤千尋, 山口和夫(1985b). 新抗うつ薬 Mo-8282 の行動薬理学的研究. MOD-20研究会, 東京, 1984.
- 7) 大西治夫, 鈴木和男, 仁保 健, 伊藤千尋, 山口和夫(1985c). 新抗うつ薬 Mo-8282 の薬理学的性質。(投稿中, MOD-20研究会, 東京, 1984)
- 8) Siegmund, E., Cadmus, R. and Lu, G. (1957). A method for evaluating both non-narcotic and narcotic analgesics. Proc Soc Exp Biol Med 95, 729-731.
- 9) Thiébot, M. H., Soubrié, P., Simon, P. et Boissier, J. R. (1973). Dissociation de deux composantes du comportement chez le rat sour l'effet de psychotropes, application à l'étude des anxiolytiques. Psychopharmacologia 31, 77-90.
- 10) Woodbury, L. A. And Davenport, V. D. (1952). Design and use of a new electroshock seizure apparatus, and analysis of factors altering seizure threshold and pattern. Arch Int Pharmacodyn Ther 92, 97-107.
- 11) 山田勝士, 古川達雄(1985). Mo-8282 の行動薬理学的研究。(投稿中, MOD-20研究会, 東京, 1984)