

扁桃体ドパミン動態に対する向精神薬の作用
情動症状の治癒機転を考える

東京女子医科大学医学部精神医学講座

オシブチ ヒデヒロ カワノ マサヒコ カワノ タカアキ ムラオカ ヒロユキ
押淵 英弘・河野 仁彦・河野 敬明・村岡 寛之
ツツミ タカヒロ ヤマダ マキコ イナダ ケン イシゴウオカ ジュン
堤 多可弘・山田麻記子・稲田 健・石郷岡 純

(受理 平成 27 年 12 月 1 日)

Effects of Psychotropics on Amygdala Dopamine Dynamics Implicating Therapeutic Mechanisms of
Emotional Dysfunction in Patients with Psychiatric DiseaseHidehiro OSHIBUCHI, Masahiko KAWANO, Takaaki KAWANO, Hiroyuki MURAOKA,
Takahiro TSUTSUMI, Makiko YAMADA, Ken INADA and Jun ISHIGOOKA

Department of Psychiatry, School of Medicine, Tokyo Women's Medical University

Emotional dysfunction in patients with schizophrenia is considered to be associated with poorer outcomes in terms of overall quality of well being, but only a few basic studies have examined the biochemical effect of antipsychotics on emotional function. Excessive dopamine is released in the amygdala in response to a conditioned stimulus in methamphetamine-sensitized rats, and the hyper dopaminergic condition during emotional cognitive processing is suggested to be a biochemical marker of emotional dysfunction in patients with schizophrenia (Ishigooka, 2002). We previously constructed an experimental system to examine the effects of antipsychotics on the hyper dopaminergic condition. Extracellular dopamine levels in the amygdala of methamphetamine-sensitized and fear-conditioned rats were measured using *in vivo* microdialysis techniques. Our findings indicated that antipsychotic drugs are likely to attenuate the phasic increase in amygdala dopamine release associated with the fear response. In addition, the contrasting effects of antipsychotics on tonic dopamine levels in the amygdala are likely due to differences in the profile of each drug. In this report, we review our data and previous findings regarding the effects of antipsychotics on dopamine levels in the brain.

Key Words: dopamine, amygdala, fear conditioning, methamphetamine, antipsychotic agents

はじめに

統合失調症は、慢性進行性に社会機能が著しく低下する疾患である。近年、統合失調症の焦燥、不安、興奮、怒りなどの情動症状は、社会復帰を阻害する独立した危険因子であることが報告され新たな治療標的として注目されている¹⁾²⁾。情動症状に応じた治療法や創薬が望まれるが、情動症状の成因や治癒機転についての生物学的知見はほとんどなく、現状では経験に頼った治療が行われている。一方で、生理

的な情動反応の神経ネットワークに関して、パブロフの条件づけ理論を用いた恐怖条件づけモデル動物が利用され、情動認知処理の解剖学的、生理学的知見が蓄積されてきた。本稿は、統合失調症の情動症状の病態とその治癒機転について生物学的な理解を深めることを目的とする。そのために、まず、動物モデルを用いた情動認知処理研究におけるこれまでの歴史を総覧し、次に、統合失調症に主要な役割を果たしていると考えられる神経伝達物質ドパミンと

情動認知処理との関連について総説する。最後に、この情動認知処理におけるドパミン動態に対する向精神薬の効果について、これまでの当研究室における研究結果をまとめる。

1. 情動認知処理のモデル：恐怖条件づけ

ヒトの情動は、4つの段階がある。①ある刺激が生体にとって快・不快、有利・不利の学習（情動記憶の獲得）、②その刺激に再度暴露されたときの意識的な感情を担う大脳皮質の回路、③自律神経反応と骨格運動反応（情動記憶の想起と表出）、④体性と意識の相互作用—フィードバック（情動記憶の再固定化もしくは消去）の4段階である。恐怖条件づけモデルは、古典的なパブロフの条件づけ理論を基に、生体の情動ストレスに対する反応を検証するモデルとして確立された³⁾。恐怖条件づけは、中性的な刺激であるブザー音（条件づけ刺激）と不快刺激である電気ショック（非条件づけ刺激）とを同時に暴露することで獲得される情動記憶学習である。条件づけ獲得後、条件づけ刺激への暴露のみですくみ行動、心拍数や血圧の上昇などの体性反応が誘導される。純粋な心理的ストレス状態を検者が任意に誘導し、観察できることがこのモデルの特徴である。

2. 情動認知処理の中核・扁桃体

情動の研究は、1939年のKluver・Bucy症候群の発見から辺縁系に注目するようになった。その後、恐怖条件づけモデルやヒトを対象とした画像研究によって、扁桃体核群が、情動記憶の獲得や消去、再固定化、さらに、情動の体性反応（視床下部と脳幹核）と意識される感情（帯状皮質、傍海馬皮質、前頭前野皮質などの新皮質）の中継と出力の役割を果たしていることがわかった⁴⁾⁵⁾。扁桃体は10以上の核からなる核群であり、あらゆる感覚刺激は扁桃体基底外側複合体（basolateral complex）という特定の核に入力される⁶⁾⁷⁾。その情報は扁桃体中心核に經由され、そこから視床下部、視床、大脳皮質へ出力される。投射は双方向性であり、扁桃体中心核は各領域からのフィードバック情報を受容する役割も担っている⁸⁾。

3. 情動認知処理における扁桃体モノアミンの役割

セロトニンやドパミンを含むモノアミン神経系が、広範囲調節系として大脳全体へ投射している。脳内微小透析による研究では、条件づけ刺激によって扁桃体のノルアドレナリン、ドパミン、セロトニンが増加し、GABAが減少する^{9)~13)}。これら神経伝達

物質の情動関連行動に対する役割としては、以下のことが分かっている。GABA、セロトニン、オピオイド、興奮性アミノ酸、神経ペプチドは、逃避システムを調節する⁹⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。セロトニンやGABAは、情動記憶の表出を減弱させる⁹⁾¹⁶⁾。ドパミンとノルアドレナリンなどのカテコラミンは情動記憶の獲得や表出を強化する^{16)~19)}。特に、外刺激に応答するドパミンの放出は、側坐核や前頭前皮質と比較して扁桃体で有意に大きいという局在性がある¹¹⁾。さらに、扁桃体核群内にも局在性があり、扁桃体核群のうち特に介在細胞群（intercalated cell masses）、基底外側核そして中心核が投射を受けている^{20)~22)}。ドパミンD₂受容体遮断薬である抗精神病薬のhaloperidolやclozapineの作用も検証されている。これらの薬剤を事前に投与した場合、情動記憶の獲得が抑制される^{23)~25)}。しかし、情動記憶が既に獲得された事後投与では、すくみ行動に影響を与えなかった²⁶⁾²⁷⁾。以上のように、ドパミン系は情動記憶獲得の是非を決定する、外刺激の質的な評価に関わっていることが推測される。

4. メタンフェタミン慢性処理モデル

古くからメタンフェタミンの慢性処理による過感受性と精神病との関連が検討されてきた²⁸⁾。メタンフェタミンを反復投与すると、少量の投与で常同行動や移所運動量が亢進するという逆耐性現象が認められ、過感受性が獲得される。この現象は、断薬後も長期間持続する。これは、覚せい剤乱用者の残遺症状や、統合失調症の易再発性・ストレス脆弱性に類似し、表面妥当性（face validity）がある（Fig. 1）。さらに、過感受性の獲得が抗精神病薬で阻止されることから予測妥当性（predictive validity）もあり、また、最近では、PPI（pre-pulse inhibition）の破綻や前頭葉皮質の細胞死などが報告され²⁹⁾³⁰⁾、構成妥当性（constructive validity）もあるモデルとして考えられている。

5. メタンフェタミン慢性処理モデルにおける扁桃体ドパミン動態

脳内微小透析により恐怖条件づけされたラットの扁桃体ドパミン動態を計測すると、条件刺激でドパミンレベルが上昇する。さらに、メタンフェタミン過感受性ラットでは、条件刺激によるドパミンレベルの上昇が過剰となる（Fig. 2A）³¹⁾。ドパミンを含むカテコラミンは恐怖記憶の強化を促進するため、条件刺激に対するドパミン放出が過剰であることは、情動記憶の過剰な獲得を意味すると考えられる。ヒトでは、ストレスに対するドパミンの異常反応が統

Behavioral sensitization to methamphetamine (MAP)

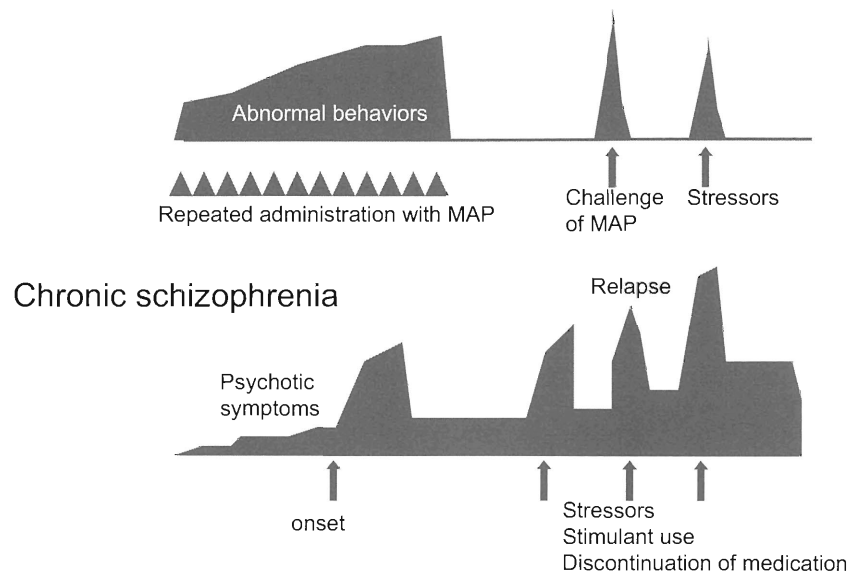


Fig. 1 Methamphetamine-sensitized (reverse-tolerance) model

Methamphetamine-induced sensitization (reverse tolerance phenomenon) is an animal model of stimulant-induced psychosis and schizophrenia in terms of the paranoid psychotic state and its vulnerability to relapse. The model is acquired by repeatedly administration of methamphetamine.

合失調症の発現と悪化に相関するため³²⁾、メタンフェタミン過感受性ラットにおけるこの扁桃体ドパミンの過剰な応答は、精神病患者のストレス脆弱性の生化学的マーカーと考えられる³¹⁾。

6. 扁桃体ドパミン動態に対する抗精神病薬の作用

1) 扁桃体ドパミン基礎レベルに対する抗精神病薬の作用

側坐核において、抗精神病薬を全身投与した場合、ドパミン基礎レベルが上昇することが報告されている^{33)~35)}。扁桃体においては、選択的なドパミン D_2 受容体遮断薬である haloperidol がドパミンの基礎レベルを増加させ、partial agonist である aripiprazole が扁桃体ドパミンの基礎レベルを低下させることを近年われわれは見出した (Fig. 3)²⁶⁾。扁桃体に対して、腹側被蓋野 A10、黒質 A9、視床下部 A11 のドパミン神経が投射している³⁶⁾。これらの神経は、自身の細胞体上に発現するドパミン D_2 自己受容体により持続的に抑制されている³⁷⁾³⁸⁾。よって、haloperidol と aripiprazole の扁桃体ドパミンに対する作用は、ドパミン D_2 自己受容体に対して、それぞれ遮断作用による脱抑制性のドパミン放出促進と部分刺激によるドパミン放出抑制であると考えられる。さらに、aripiprazole は、海馬、前頭皮質、側坐核の3領域の

うち、低用量で海馬や前頭前皮質においてのみドパミンレベルが上昇し、高用量下では側坐核においてのみドパミンレベルが減少するという用量・部位依存性に作用する³⁵⁾。この用量・部位依存性は、プレシナプスのドパミン D_2 自己受容体の感受性に依存することが示唆されており (reserve level 仮説)、これは aripiprazole の特徴の一つと考えられる³⁹⁾。

また、clozapine は、錐体外路症状などの副作用が少なく、他剤に抵抗性のある統合失調症に唯一有効であるという優れた臨床効果を有する。Clozapine は、ドパミン D_2 受容体の遮断作用が極めて弱く、セロトニン $5\text{-HT}_{2A/2C}$ のほか様々な受容体との親和性をもつという薬理学的特徴がある。通常のラット (メタンフェタミン非処理) において、clozapine は haloperidol と同様に用量依存性にドパミン基礎レベルを増加させるが、clozapine の効果がより大きい²⁷⁾。一方で、特筆すべきことにメタンフェタミン慢性処理ラットにおいては、haloperidol は通常のラットと同様にドパミン基礎レベルを上昇させたが、clozapine はドパミン基礎レベルをまったく上昇させなかった (河野仁彦、未発表)。A9、A10 ドパミン神経は、介在性 GABA ニューロンによる持続的な抑制によって制御されている。この抑制性 GABA ニューロンは自身が発現するセロトニン 5-HT_{2C} 受容体に

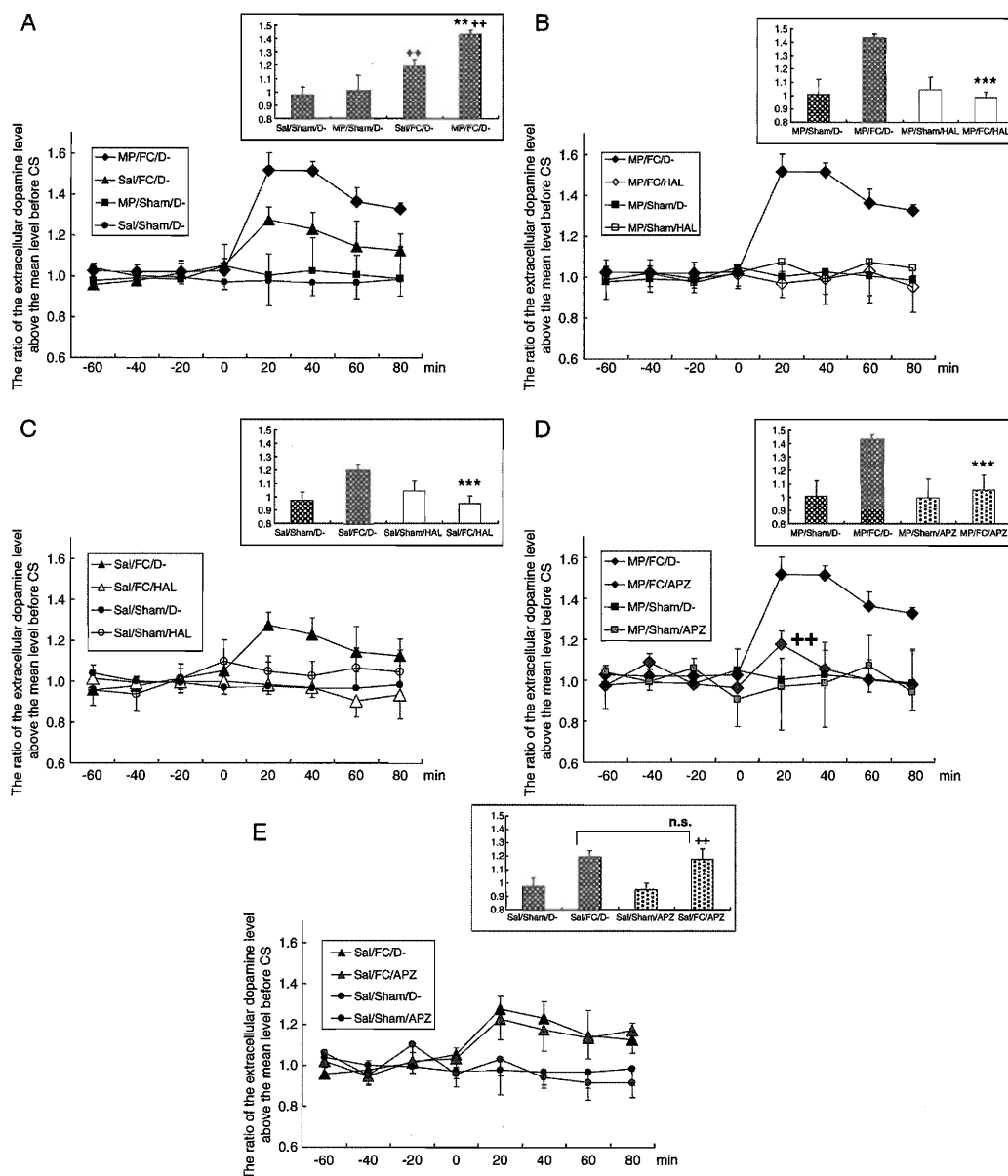


Fig. 2 Time course of extracellular dopamine levels in the amygdala and the effects of antipsychotics

The ordinate represents the proportionate increase of the extracellular dopamine level above the mean level before CS in each of the groups \pm S.D. Bar graphs on the upper right illustrate the mean proportionate increase at 20, 40, 60 and 80 min after CS application. The abscissa represents time in minutes, and conditioned stimulus was applied at 0 min. The extracellular dopamine levels in the amygdala of methamphetamine-sensitized rats were significantly increased after a conditioned stimulus application and it was significantly greater than non-sensitized control rats ($++ = p < 0.001$ vs. Sal/Sham/D- and MP/FC/D-, $** = p < 0.001$ vs. Sal/FC/D-) (A). Haloperidol significantly suppressed the excessive dopamine increase in the methamphetamine-sensitized group ($*** = p < 0.001$ vs. MP/FC/D-) (B). Haloperidol also significantly suppressed the increase of dopamine release in the control rats ($*** = p < 0.001$ vs. Sal/FC/D-) (C). Aripiprazole significantly suppressed the excessive dopamine increase in the methamphetamine-sensitized rats ($*** = p < 0.001$ vs. Sal/FC/D-) (D). But, aripiprazole did not significantly affect an increase in the extracellular dopamine level in the control rats (n.s. = $p = 1.000$ vs. Sal/FC/D-, $++ = p < 0.001$ vs. Sal/Sham/D-) (E).

MP: methamphetamine-sensitized group, Sal: un-sensitized group, FC: fear conditioned, Sham: sham conditioned, D-: Saline injection as a control, HAL: haloperidol injection (1 mg/kg), APZ: aripiprazole injection (10 mg/kg).

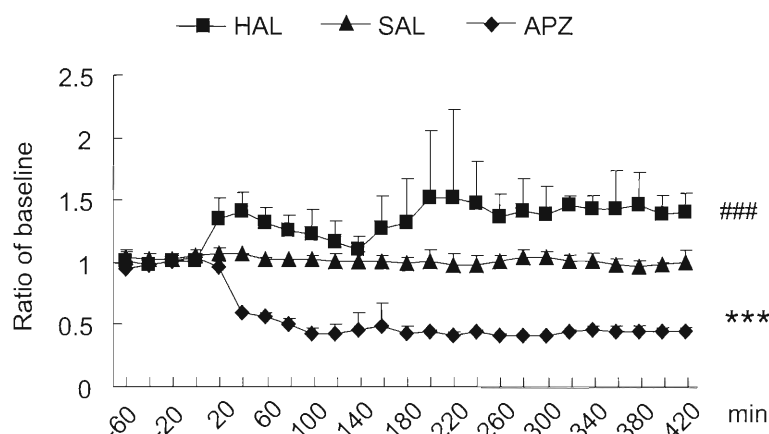


Fig. 3 Time course effects of aripiprazole and haloperidol on the amygdala dopamine level in the non-sensitized control rats

The figure represents the time course of the extracellular dopamine level affected by drug treatment in each of the groups \pm S.D. The abscissa represents time in minutes. Drugs were applied at 0 min. One-way ANOVA with repeated measures across time (using three groups as the main factor) was used. The haloperidol treatment group showed a significant increase in the extracellular dopamine level in the amygdala after application ($p < 0.001$, Bonferroni method). Aripiprazole significantly suppressed the extracellular dopamine level after application of conditioned stimulus ($p < 0.001$, Bonferroni method). SAL: Saline injection as a control, HAL: haloperidol injection (1 mg/kg), APZ: aripiprazole injection (10 mg/kg).

= $p < 0.001$ vs. SAL, *** = $p < 0.001$ vs. SAL.

より持続的に興奮性制御を受けている (Fig. 4A)⁴⁰⁾. よって, clozapine のセロトニン 5-HT_{2A/2C} 受容体遮断作用は, 脱抑制性にドパミン放出を促進すると考えられ, これが clozapine の非定型性の根拠と考えられている⁴¹⁾. しかし, 局所的には, 腹側淡蒼球や側坐核など部位依存性にはセロトニン 5-HT_{2A/2C} 受容体とドパミンとの相互作用は興奮性制御に逆転し, かつ, メタンフェタミン慢性処理のような過感受性時には, これら腹側淡蒼球や側坐核のセロトニン 5-HT_{2A/2C} 受容体の機能的な up-regulation が生じることが分かっている (Fig. 4B)^{42,43)}. このことは, メタンフェタミン慢性処理モデルにおいて clozapine がドパミン基礎レベルを上昇させなかったわれわれの研究結果と合致する. ドパミン神経の状態に応じて clozapine がドパミン神経を制御することが示唆され, これは clozapine の特徴の一つと考えられる (Fig. 4C).

要約すると, 扁桃体ドパミン基礎レベルに対するこれらの薬剤の効果の差は, haloperidol の選択的ドパミン D₂ 自己受容体遮断作用, clozapine の 5-HT_{2A/2C} 受容体遮断を含む多受容体作用, aripiprazole のドパミン D₂ 自己受容体 partial agonist 作用によ

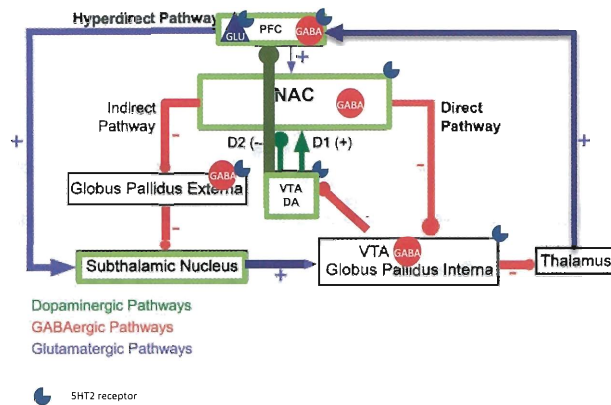
ると推測される.

2) 情動認知処理における扁桃体ドパミン動態に対する抗精神病薬の効果

条件づけ刺激時の扁桃体ドパミン動態に対する抗精神病薬の効果は, これまであまり検証されていなかった. 前述したメタンフェタミン過感受性ラットを用いて脳内微小透析と HPLC により解析したところ, haloperidol は, 非処理ラットとメタンフェタミン過感受性ラットの両方で条件づけ刺激に対する扁桃体ドパミンの応答を抑制した (Fig. 2B, 2C). これに対して, aripiprazole は, メタンフェタミン過感受性ラットではある程度の応答を示しつつ過剰な反応を抑制し (Fig. 2D), 非処理ラットではドパミン神経の応答に影響しなかった (Fig. 2E)²⁶⁾. 一方, clozapine は, 前述のようにドパミン基礎レベルの上昇なく, かつ条件づけ刺激に対するドパミンの応答を haloperidol より優位に抑制した (河野仁彦, 未発表). このように, clozapine がドパミン神経の状態依存性にドパミン放出を制御するという特異的な薬理作用は, clozapine の情動症状に対する優れた臨床効果に関連することが示唆される.

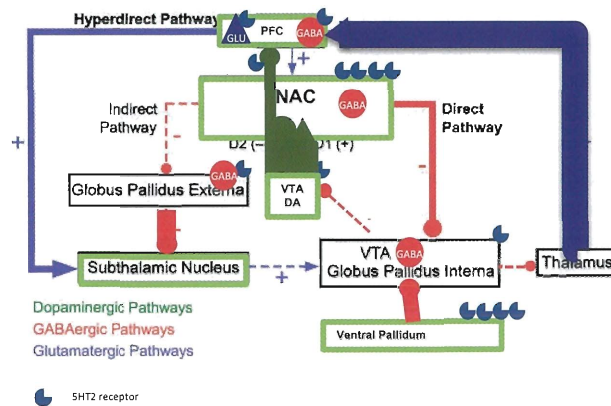
各抗精神病薬は扁桃体ドパミン基礎レベルに対し

A Mesocorticolimbic dopamine pathway



B Mesocorticolimbic dopamine pathway

: Hypothetic psychosis condition with 5HT2Rs upregulation



C Mesocorticolimbic dopamine pathway

: Hypothetic action of clozapine in 5HT2Rs upregulation

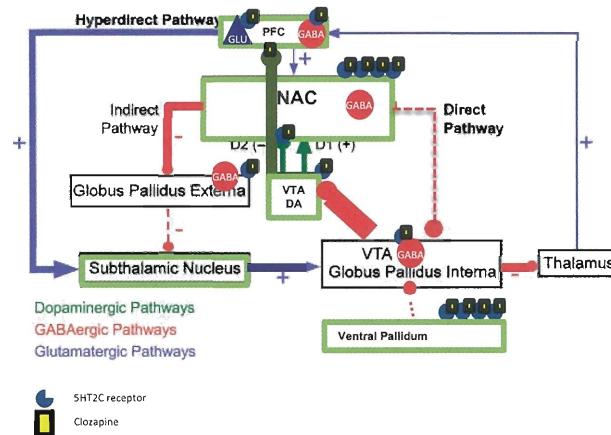


Fig. 4 Hypothetic action of clozapine on mesolimbic dopamine pathway

Serotonin 5-HT_{2A/2C} receptors are widely expressed on glutamate, GABA and dopamine neurons in the brain. The overall action of the serotonin 5-HT_{2C} receptors is to inhibit accumbal dopamine output through activating inhibitory GABA neurons in the ventral tegmental area (A). A dopaminergic-sensitized condition induces up-regulation of the function and the expression of the serotonin 5-HT_{2C} receptors in the nucleus accumbens and the ventral pallidum (B). Thus, serotonin 5-HT_{2C} receptor blockade inhibits accumbal dopamine output through specifically inhibiting GABA neurons in the nucleus accumbens and the ventral pallidum in dopaminergic-sensitized condition in contrast to physiological condition, and CLZ may control the mesolimbic dopamine pathway specifically in dopaminergic-sensitized conditions (C).

DA: dopamine, NAC: nucleus accumbens, PFC: prefrontal cortex, VP: ventral pallidum, VTA ventral tegmental area.

Table 1 Effects of psychotropics on basal dopamine release and phasic dopamine release in response to a stress in the amygdala of methamphetamine-sensitized rats and un-sensitized rats

	Un-sensitized rats		Methamphetamine-sensitized rat	
	Basal DA release	Phasic DA release in response to a stress	Basal DA release	Phasic DA release in response to a stress
Antipsychotics: Haloperidol	↑	↓	↑	↓
Antipsychotics: Clozapine	↑	↓	→	↓↓
Antipsychotics: Aripiprazol	↓	→	↓	↓
Mood Stabilizer: Valproate	→	↓	→	↓
Benzodiazepine: Diazepam	↑ ?	→ ?	→ ?	↓
SSRI: Escitalopram	↑ ?	→ ?	→ ?	↓

Different types of psychotropics modulate differently basal dopamine release. The manners of modulation are depended on dopaminergic conditions: methamphetamine-sensitization and un-sensitization. All psychotropics commonly inhibit the phasic dopamine release.

DA: dopamine, SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor, ↑ : activating, → : not affect, ↓ : inhibiting, ? : unknown.

てそれぞれの薬理学的特徴に応じた異なる作用を有しつつ、条件づけ刺激に対する扁桃体ドーパミンの応答を抑制する共通の作用を有していた。これらの生化学的効果は情動記憶の想起に伴う体性反応であるすくみ行動には影響を与えないため、主観的な恐怖に対する作用は有しないと考えられる。一方で、扁桃体におけるドーパミンは情動記憶の再固定化にも関与しているため、条件づけ刺激後の恐怖記憶の再固定化を阻害することが期待される。

3) 情動認知処理におけるその他の向精神薬の効果

向精神薬は、どのように神経系のストレス応答に作用し情動記憶を変容させるだろうか。選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) の急性投与は、前頭前野におけるセロトニン濃度を用量依存性に増加させ⁴⁴⁾、恐怖行動を減弱させる¹⁶⁾。一方で、SSRI の慢性投与は、扁桃体ノルアドレナリンの基礎レベルを低下させ、かつストレス刺激に対する応答を抑制する⁴⁵⁾。抗不安薬であるベンゾジアゼピン系薬剤は、恐怖条件づけ刺激による扁桃体ノルアドレナリンの上昇を減弱させ、同時に恐怖行動を減弱させる⁹⁾。このように、全般的には、SSRI とベンゾジアゼピン系薬剤は、直接的な 5-HT レベルの上昇や GABA 神経系の興奮による恐怖行動を抑制する効果に加えて、間接的にノルアドレナリン神経の応答を抑制し恐怖行動を抑制する効果が期待される。

われわれは、メタンフェタミン慢性処理モデルの情動認知処理における扁桃体ドーパミン動態について、現在までに、気分安定剤 valproate⁴⁶⁾、SSRI escitalopram (村岡寛之, 未発表)、ベンゾジアゼピン系抗不安薬 diazepam (河野敬明, 未発表) の効果を検証している (Table 1)。Table 1 に示すように、向精神薬は、扁桃体ドーパミン基礎レベルに対する作用はそれぞれ異なるものの、条件づけ刺激に対する過剰なドーパミンの応答を抑制する効果は共通して有していることを明らかにした。これらの結果からは、情動処理中のドーパミンを安定させることが情動症状に対する治療機転の一つであることが示唆される。

おわりに

恐怖条件づけパラダイムを用いた情動記憶のモデル動物の詳細な検証によって、情動認知処理におけるモノアミンなどの広範囲調節系の意義が明らかになって来た。われわれは、抗精神病薬は、ドーパミン D₂ 受容体遮断という既知の作用機序に加えて、ストレスに対するドーパミンの応答自体を制御することを見出した。扁桃体ドーパミンの過剰放出とそれに対する抗精神病薬の安定作用が、統合失調症の情動症状の病態と治療機転の一端であることが推測される。基礎的知見をそのままヒトに反映することは難しく、また統合失調症の病態をドーパミンのみで説明することは限界がある。しかし、このような経時的、生化学的に観察可能な精神症状学的モデルを用いる

ことで、創薬に実用可能な基盤的知見を検出することが期待される。

謝 辞

本総論は、2005年から現在まで東京女子医科大学精神医学教室化学実験室で行った一連の研究とその関連する知見についてまとめたものである。研究結果は、石郷岡純教授の御指導と深い御示唆の賜物である。この場を借りて深謝申し上げます。

開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) **Lysaker PH, Salyers MP**: Anxiety symptoms in schizophrenia spectrum disorders: Associations with social function, positive and negative symptoms, hope and trauma history. *Acta Psychiatr Scand* **116**: 290-298, 2007
- 2) **Wetherell JL, Palmer BW, Thorp SR et al**: Anxiety symptoms and quality of life in middle-aged and older outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* **64**: 1476-1482, 2003
- 3) **Fanselow MS**: Conditioned and unconditional components of post-shock freezing. *Pavlov J Biol Sci* **15**: 177-182, 1980
- 4) **LeDoux JE**: Emotional memory: in search of systems and synapses. *Ann NY Acad Sci* **702**: 149-157, 1993
- 5) **LeDoux JE**: Emotional memory systems in the brain. *Behav Brain Res* **58**: 69-79, 1993
- 6) **Everitt BJ, Parkinson JA, Olmstead MC et al**: Associative processes in addiction and reward. The role of amygdala-ventral striatal subsystems. *Ann NY Acad Sci* **877**: 412-438, 1999
- 7) **Simmons DA, Brooks BM, Neill DB**: GABAergic inactivation of basolateral amygdala alters behavioral processes other than primary reward of ventral tegmental self-stimulation. *Behav Brain Res* **181**: 110-117, 2007
- 8) **西条寿夫, 小野武年**: 扁桃体. *分子精神医学* **9** (4): 40-48, 2009
- 9) **Tanaka M, Yoshida M, Emoto H et al**: Noradrenergic systems in the hypothalamus, amygdala and locus coeruleus are involved in the provocation of anxiety: Basic studies. *Eur J Pharmacol* **405**: 397-406, 2000
- 10) **Inoue T**: Effects of conditioned fear stress on monoaminergic systems in the rat brain. *Hokkaido Igaku Zasshi* **68**: 377-390, 1993
- 11) **Inglis FM, Moghaddam B**: Dopaminergic innervation of the amygdala is highly responsive to stress. *J Neurochem* **72**: 1088-1094, 1999
- 12) **Stork O, Ji FY, Obata K**: Reduction of extracellular GABA in the mouse amygdala during and following confrontation with a conditioned fear stimulus. *Neurosci Lett* **327**: 138-142, 2002
- 13) **de Groote L, Linthorst AC**: Exposure to novelty and forced swimming evoke stressor-dependent changes in extracellular GABA in the rat hippocampus. *Neuroscience* **148**: 794-805, 2007
- 14) **Amat J, Matus AP, Watkins LR et al**: Escapable and inescapable stress differentially alter extracellular levels of 5-HT in the basolateral amygdala of the rat. *Brain Res* **812**: 113-120, 1998
- 15) **Matsumoto M, Togashi H, Kaku A et al**: Cortical GABAergic regulation of dopaminergic responses to psychological stress in the rat dorsolateral striatum. *Synapse* **56**: 117-121, 2005
- 16) **Hashimoto S, Inoue T, Muraki I et al**: Effects of acute citalopram on the expression of conditioned freezing in naive versus chronic citalopram-treated rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **33**: 113-117, 2009
- 17) **Inoue T, Izumi T, Maki Y et al**: Effect of the dopamine D (1/5) antagonist SCH 23390 on the acquisition of conditioned fear. *Pharmacol Biochem Behav* **66**: 573-578, 2000
- 18) **Bissiere S, Humeau Y, Luthi A**: Dopamine gates LTP induction in lateral amygdala by suppressing feedforward inhibition. *Nat Neurosci* **6**: 587-592, 2003
- 19) **Debiec J, LeDoux JE**: Noradrenergic signaling in the amygdala contributes to the reconsolidation of fear memory: treatment implications for PTSD. *Ann NY Acad Sci* **1071**: 521-524, 2006
- 20) **Asan E**: The catecholaminergic innervation of the rat amygdala. *Adv Anat Embryol Cell Biol* **142**: 1-118, 1998
- 21) **Fallon JH, Moore RY**: Catecholamine innervation of the basal forebrain. IV. Topography of the dopamine projection to the basal forebrain and neostriatum. *J Comp Neurol* **180**: 545-580, 1978
- 22) **Marowsky A, Yanagawa Y, Obata K et al**: A specialized subclass of interneurons mediates dopaminergic facilitation of amygdala function. *Neuron* **48**: 1025-1037, 2005
- 23) **Greba Q, Gifkins A, Kokkinidis L**: Inhibition of amygdaloid dopamine D2 receptors impairs emotional learning measured with fear-potentiated startle. *Brain Res* **899**: 218-226, 2001
- 24) **Borowski TB, Kokkinidis L**: The effects of cocaine, amphetamine, and the dopamine D1 receptor agonist SKF 38393 on fear extinction as measured with potentiated startle: implications for psychomotor stimulant psychosis. *Behav Neurosci* **112**: 952-965, 1998
- 25) **Inoue T, Tsuchiya K, Koyama T**: Effects of typical and atypical antipsychotic drugs on freezing behavior induced by conditioned fear. *Pharmacol Biochem Behav* **55**: 195-201, 1996
- 26) **Oshibuchi H, Inada K, Sugawara H et al**: Aripiprazole and haloperidol suppress excessive dopamine release in the amygdala in response to conditioned fear stress, but show contrasting effects on basal dopamine release in methamphetamine-sensitized rats. *Eur J Pharma*

- col 615 (1–3): 83–90, 2009
- 27) **Oshibuchi H, Inada K, Sugawara H**: Antipsychotic agents attenuate dopamine fear response in the basolateral amygdala by modulating basal dopamine release. *J Euro College Neuropsychopharmacol* **19** (3): 264, 2009
 - 28) **Sato M, Numachi Y, Hamamura T**: Relapse of paranoid psychotic state in methamphetamine model of schizophrenia. *Schizophr Bull* **18**: 115–122, 1992
 - 29) **Tenn CC, Kapur S, Fletcher PJ**: Sensitization to amphetamine, but not phencyclidine, disrupts prepulse inhibition and latent inhibition. *Psychopharmacology* **180**: 366–376, 2005
 - 30) **Selemon LD, Begovic A, Goldman-Rakic PS et al**: Amphetamine sensitization alters dendritic morphology in prefrontal cortical pyramidal neurons in the non-human primate. *Neuropsychopharmacology* **32**: 919–931, 2007
 - 31) **Suzuki T, Ishigooka J, Watanabe S et al**: Enhancement of delayed release of dopamine in the amygdala induced by conditioned fear stress in methamphetamine-sensitized rats. *Eur J Pharmacol* **435**: 59–65, 2002
 - 32) **Finlay JM, Zigmond MJ**: The effects of stress on central dopaminergic neurons: Possible clinical implications. *Neurochem Res* **22**: 1387–1394, 1997
 - 33) **Westerink BH, Kwint HF, deVries JB**: The pharmacology of mesolimbic dopamine neurons: a dual-probe microdialysis study in the ventral tegmental area and nucleus accumbens of the rat brain. *J Neurosci* **16**: 2605–2611, 1996
 - 34) **Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y et al**: Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **27**: 1159–1172, 2003
 - 35) **Li Z, Ichikawa J, Dai J et al**: Aripiprazole, a novel antipsychotic drug, preferentially increases dopamine release in the prefrontal cortex and hippocampus in rat brain. *Eur J Pharmacol* **493**: 75–83, 2004
 - 36) **Oades RD, Halliday GM**: Ventral tegmental (A10) system: Neurobiology. 1. Anatomy and connectivity. *Brain Res* **434**: 117–165, 1987
 - 37) **Adell A, Artigas F**: The somatodendritic release of dopamine in the ventral tegmental area and its regulation by afferent transmitter systems. *Neurosci Biobehav Rev* **28**: 415–431, 2004
 - 38) **Kalivas PW, Duffy P**: A comparison of axonal and somatodendritic dopamine release using in vivo dialysis. *J Neurochem* **56**: 961–967, 1991
 - 39) **Tadori Y, Forbes RA, McQuade RD et al**: Receptor reserve-dependent properties of antipsychotics at human dopamine D2 receptors. *Eur J Pharmacol* **607** (1–3): 35–40, 2009
 - 40) **Abdallah L, Bonasera SJ, Hopf FW et al**: Impact of serotonin 2C receptor null mutation on physiology and behavior associated with nigrostriatal dopamine pathway function. *J Neurosci* **29** (25): 8156–8165, 2009
 - 41) **Bonaccorso S, Meltzer HY, Li Z et al**: SR46349-B, a 5-HT (2A/2C) receptor antagonist, potentiates haloperidol-induced dopamine release in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology* **27** (3): 430–441, 2002
 - 42) **Napier TC, Istre ED**: Methamphetamine-induced sensitization includes a functional upregulation of ventral pallidal 5-HT2A/2C receptors. *Synapse* **62**: 14–21, 2008
 - 43) **Yoshimoto K, Watanabe Y, Tanaka M et al**: Serotonin2C receptors in the nucleus accumbens are involved in enhanced alcohol-drinking behavior. *Eur J Neurosci* **35** (8): 1368–1380, 2012
 - 44) **Muraki I**: Behavioral and neurochemical study on the mechanism of the anxiolytic effect of a selective serotonin reuptake inhibitor, a selective serotonin1A agonist and lithium carbonate. *Hokkaido Igaku Zasshi* **76**: 57–70, 2001
 - 45) **Kawahara Y, Kawahara H, Kaneko F et al**: Long-term administration of citalopram reduces basal and stress-induced extracellular noradrenaline levels in rat brain. *Psychopharmacology* **194**: 73–81, 2007
 - 46) **Miyagi J, Oshibuchi H, Kasai A et al**: Valproic acid inhibits excess dopamine release in response to a fear-conditioned stimulus in the basolateral complex of the amygdala of methamphetamine-sensitized rats. *Eur J Pharmacol* **730**: 20–25, 2014