

## 코카인으로 유도된 행동과다, 역내성 및 Dopamine 수용체 초과민성에 미치는 인삼 Saponin의 효과

김학성\* · 정주연 · 이명구 · 성연희<sup>1</sup> · 남기열<sup>2</sup> · 최강주<sup>2</sup> · 조대현<sup>3</sup> · 강석연<sup>3</sup> · 류항묵<sup>3</sup> · 오기완  
충북대학교 약학대학, <sup>1</sup>충북대학교 수의대학, <sup>2</sup>한국인삼연구소, <sup>3</sup>국립안전성연구소  
(1995년 7월 1일 접수)

## Effects of Ginseng Saponins on Cocaine-Induced Hyperactivity, Reverse Tolerance and Dopamine Receptor Supersensitivity in Mice

Hack-Seang Kim, Joo-Yeon Jung, Myung-Koo Lee, Yeon-Hee Seong<sup>1</sup>, Ki-Yeul Nam<sup>2</sup>,  
Kang-Ju Choi<sup>2</sup>, Dae-Hyun Cho<sup>3</sup>, Seog-Youn Kang<sup>3</sup>, Hang-Mook Rheu<sup>3</sup>, Ki-Wan Oh  
*College of Pharmacy, <sup>1</sup>College of Veterinary Medicine, Chungbuk National University, Cheongju, Korea*  
*<sup>2</sup>Korea Ginseng and Tobacco Research Institute, Taejon, Korea*  
*<sup>3</sup>National Institute of Safety Research, Seoul, Korea*  
(Received July 1, 1995)

**Abstract** □ The present study was undertaken to examine the effects of ginseng saponins [ginseng total saponin (GTS), protopanaxadiol saponin (PD) and protopanaxatriol saponin (PT)] on the hyperactivity, reverse tolerance and dopamine receptor supersensitivity induced by cocaine. A single treatment with cocaine produced hyperactivity. Repeated administration of cocaine developed reverse tolerance and dopamine receptor supersensitivity was also developed in reverse tolerant mice which had received the same cocaine. The hyperactivity and the developments of reverse tolerance and dopamine receptor supersensitivity by cocaine were inhibited by ginseng saponins. From these results, it is proposed that ginseng saponins may be useful for the prevention and therapy of the adverse actions of cocaine. In addition, the rank order of inhibitory potential was observed as PT>GTS>PD.

**Key words** □ Cocaine, hyperactivity, reverse tolerance, dopamine receptor supersensitivity, ginseng saponins.

### 서 론

Cocaine은 뇌의 noradrenaline 및 dopamine 신경계 말단에서 catecholamine들의 uptake를 강하게 억제함으로써 amphetamine과 유사한 중추 흥분작용을 나타내며, 소량에 의하여 일시적으로 피로감을 경감하고 머리가 개운해지며 식욕을 저하시키고 공복감을 소실시킨다. 그러나 비교적 대량을 투여하거나 또는

소량이라도 반복사용한 경우에는 도취감, 환각, 망상을 주증상으로 하는 정신자극 효과가 발생하며 이와 같은 정신독성의 출현은 반복 사용에 의하여 증강되어, 그 결과 약물에 대한 매우 강한 섭취욕구 즉 정신적 의존이 형성된다.<sup>1-6)</sup> 이러한 cocaine의 정신작용은 그것에 의존하는 탐닉자의 수를 증가시켜 왔으며, 그 결과 밀조가 성행하고 밀수가 이루어지는 등 심각한 사회문제를 야기하고 있다. 이와 같이 심화되고 있는 cocaine에 의한 사회문제에 대하여 그 중독자의 치료 및 중독 예방제의 개발이 절실히 요구

\*To whom correspondence should be addressed.

되고 있다. 그러나 이 분야의 해독 및 치료제의 연구가 거의 없는 형편이다.

한편 수천년간 민간약으로 쓰여온 인삼은 다양한 약리작용으로 인하여 여러 연구자들의 주목을 끌어들였으며, 동물의 자발운동을 억제하거나 수면제의 수면시간을 연장하는 등 여러가지 중추작용이 확인되었다.<sup>7,8)</sup> 또한 Kim 등은 인삼 saponin이 morphine의 진통작용을 억제하고 그 내성형성을 억제하며, ginseng extract 투여에 의하여 morphine의 진통력 내성형성과 자발운동에 대한 역내성 형성이 억제된다는 것을 보고하여 인삼이 마약 해독제로써 응용 가능성을 시사하였다.<sup>9, 10)</sup>

Cocaine은 비교적 대량을 투여하거나 또는 소량이라도 반복 사용한 경우에는 환각, 망상 등의 정신장애가 발생하며, 이와 같은 정신독성의 출현은 반복 사용에 의하여 증강된다는 즉 역내성(reverse tolerance)을 형성하게 된다. 이것은 중추 dopamine 신경계 발달에서 dopamine의 uptake를 강하게 억제하므로써 유발된다고 보고되어 있다. 이와 같은 중추신경작용은 동물에서도 증명되는 것으로 10~20 mg/kg의 cocaine을 mouse에 피하주사하면 위치를 이동하는 행동 즉 자발운동량(ambulatory activity)이 현저하게 항진된다. 이러한 행동은 반복투여에 의하여 그 효과가 진행적으로 증강되는 역내성을 나타내게 된다. 이러한 동물에 있어서의 약물효과는 cocaine의 장기 남용에 의하여 야기되는 정신병 연구의 한 model로서 이용되어 왔다.<sup>11, 12)</sup> 약물에 의한 자발운동량으로 측정되는 정신운동의 증강작용은 중추 신경계내 dopamine 효능 신경계의 기능 항진이 그 주요 기전의 하나로, 대뇌 측좌핵(nucleus accumbens)에서 dopamine 수용체 기능이 항진되면 자발운동이 증강된다. 그리하여 약물을 반복 투여함으로써 역내성이 형성되면 dopamine 수용체의 기능항진과 더불어 수용체의 초과민성(supersensitivity)이 형성되며, 이것은 dopamine 수용체 agonist의 체온 강하작용과 자발운동 유발효과가 초과민성이 형성된 후에는 더욱 증강되는 것을 지표로 측정한다.<sup>4, 13, 14)</sup> 본 실험에서 cocaine의 반복 투여에 의한 dopamine 수용체 초과민성 형성에 대하여 각각 성분이 다른 인삼시료의 억제효과를 검토함으로써 인삼의 활성분획을 추적하였다. 또한 이상의 실험으로 cocaine이 일으키는 정신독성에 대한 인삼의 예방 및 치료효과와 그 기전의 일부를 규명할 수 있을 것이다.

## 재료 및 방법

### 1. 재 료

**실험동물 및 시약**: Mouse(ICR, 웅성, 18~20 g)를 사용하며, 각 실험에 대하여 10~20 마리를 한 group으로 하였다. 인삼시료 [Protopanaxadiol(PD), ginseng total saponin(GTS), protopanaxatriol(PD), 한국인삼연초연구원 제공]은 복강내로, apomorphine hydrochloride(Sigma Co.)와 cocaine hydrochloride(국립안전성연구원)를 피하로 투여했다.

### 2. 방 법

**Cocaine의 자발운동 촉진효과**: 자발운동량은 직경 20 cm, 높이 18 cm의 tilting-type의 둥근 activity cage로 된 ambulometer(AMB-10, O'Hara Co. Ltd., Japan)에 의하여 측정하였다. Cocaine 투여 10분 전에 mouse를 cage에 넣어 적응시키며, cocaine투여 직후부터 1시간 동안 매 10분마다 counts를 읽어 자발운동량으로 하였다. Saline 투여군을 대조군으로 하여 cocaine에 의한 자발운동 활성 촉진효과를 검토하였다. 한편 cocaine에 대한 인삼시료의 효과에 대하여, 인삼시료의 효과가 가장 잘 나타나는 최적 전처치 시간을 결정하기 위하여, 인삼시료(100 mg/kg, i.p.)를 경시적(1, 2, 3, 4, 8시간)으로 전처치한 후 cocaine(15 mg/kg, s.c.)을 투여하고 그 자발운동 촉진효과에 대한 인삼의 억제효과를 측정하였다. 인삼시료를 투여한 즉시 동물을 한마리씩 activity cage에 넣은 후, 30분 동안 매 10분마다 자발 운동량의 누적 counts를 읽어 자체의 효과로 하였다. 그리고 cocaine의 효과는 약물 투여후 1시간 동안 매 10분마다 그 counts를 읽어 약물효과에 대한 time-course를 구했다. 본 실험에서 1시간 전처치에서 최대효과를 나타냈다. 또한 인삼시료(100, 200 mg/kg, i.p.)을 cocaine(15 mg/kg, s.c.) 투여 1시간 전에 투여한 후 위와 같은 방법으로 cocaine의 자발운동량을 매 10분마다 60분 동안 측정하고 인삼시료의 각 용량에 의한 억제효과를 측정하였다.

**Cocaine의 역내성(reverse tolerance) 형성에 대한 인삼시료의 효과**: Saline과 100 mg/kg 및 200 mg/kg의 각 인삼시료를 투여한 후, saline 또는 cocaine 15 mg/kg 을 투여하고, 즉시 동물을 ambulometer에 의하여 1시간 동안의 자발운동량의 누적 counts를 측정하였다(제1일 자발운동량). 계속하여 1일 1회 7일

동안 반복 투여한 후 자발운동량을 측정하여 제1일의 자발운동량과 비교하여 역내성이 형성됨을 확인하고, 그에 대한 각 인삼시료의 억제효과를 검토하였다.

**Cocaine 반복투여에 의한 Dopamine 수용체 초과민성 형성에 대한 인삼시료의 효과**: 정신흥분 약물을 반복하여 투여하여 역내성이 형성되면, dopamine 수용체의 초과민성이 형성되어 기능항진을 일으킨다. Dopamine agonist인 apomorphine에 의한 자발운동량 촉진효과를 측정하여 dopamine 수용체 초과민성 형성 정도와 인삼시료에 의한 억제효과를 측정하였다. 또 다른 group의 mice에 앞서 설명한 똑같은 방법으로 인삼시료 및 cocaine을 투여하였다. Cocaine의 마지막 투여후 24시간 즉, 실험시작 제8일째에 자발운동 활성을 측정하였다. 동물을 5분간 ambulometer 내에서 적응시키고 이어 20분간의 자발운동량을 측정하였다(prevalue). 30분 후에 saline 및 apomorphine 2 mg/kg을 투여하고, 다시 5분간 적응시키고 그후 20분간의 자발운동량을 측정하여 prevalue와 비교하였다.

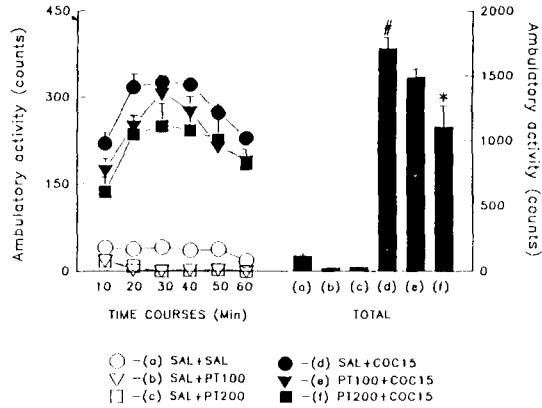
**결 과**

**1. Cocaine 자발운동에 대한 인삼 시료별 효과**

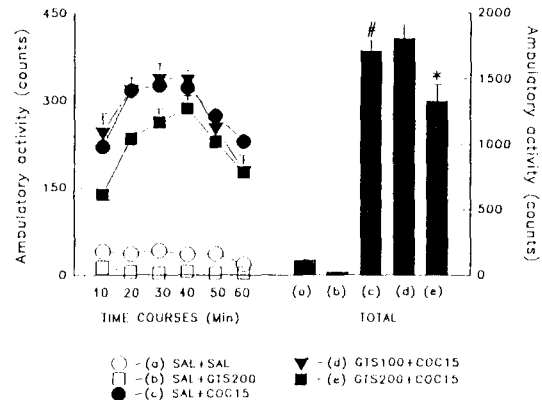
매 10분마다 60분 동안 경시적인 자발운동량을 측정한 실험에서 cocaine 15 mg/kg 단독 투여군은 투여후 20분에서 40분까지 운동량이 증가하여 300여회 유지하다가 다시 감소하기 시작하였으며 60분대에서 10분대의 운동량으로 복귀하였다. 그러나 PT 100 및 200 mg/kg 투여군은 경시적으로 유의성있는 억제효과를 나타내었다. 60분 동안의 총 자발운동량 측정에서 cocaine 15 mg/kg 투여군은 1,800회의 운동량을 나타냈으며 PT 100 mg/kg 전처치군은 그 운동량이 cocaine 단독 투여군보다 200회가 적은 1,500을 나타냈고 PT 200 mg/kg 전처치군은 cocaine 단독 투여군보다 700회 적은 1,100회로 유의성있는 억제효과를 나타냈다(Fig. 1). GTS 200 mg/kg은 약 500회 적은 억제효과를 PD 200 mg/kg은 400회 적은 억제효과를 나타냈다(Fig. 2, 3). 따라서 PT, GTS, PD 순으로 억제효과를 나타냈다.

**2. Cocaine 자발운동 증강효과(역내성)에 대한 인삼 시료별 효과**

Cocaine 15 mg/kg을 매일 7일간 피하 투여한 경우

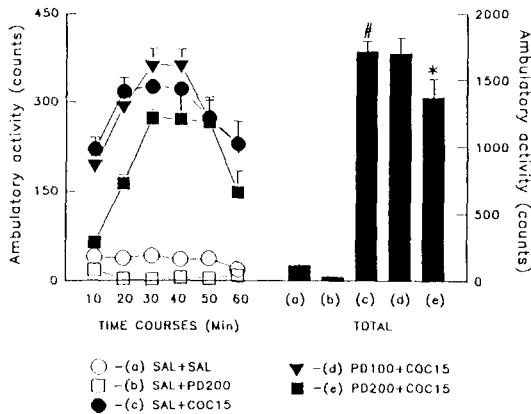


**Fig. 1.** Effects of protopanaxatriol saponin (PT) on cocaine induced hyperactivity in mice. PT 100 or 200 mg/kg (i.p.) was injected to mice 1 hr prior to the injection of 15 mg/kg of cocaine (s.c.). #p<0.05, compared with that of saline (SAL) group. \*p<0.05, compared with that of cocaine (COC) group.

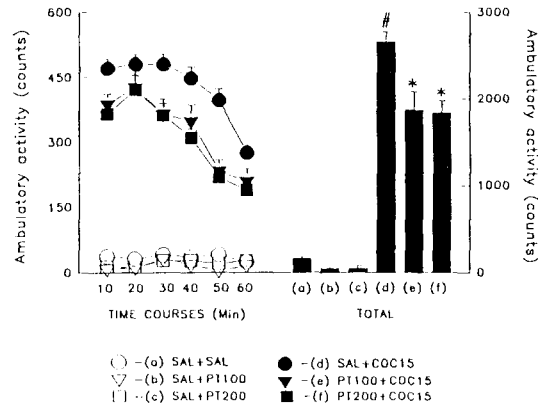


**Fig. 2.** Effects of ginseng total saponin (GTS) on cocaine induced hyperactivity in mice. GTS 100 or 200 mg/kg (i.p.) was injected to mice 1 hr prior to the injection of 15 mg/kg of cocaine (s.c.). #p<0.05 compared with that of saline (SAL) group. \*p<0.05, compared with that of cocaine (COC) group.

자발운동이 제1일의 60분 동안 자발운동량에 비해 약 1,000회 증가한 약 2,800를 나타내어 자발운동에 대한 현저한 역내성이 형성되었으며, PT 200 mg/kg 전처치군은 cocaine 대조군보다 자발운동량이 1,000회 적은 약 1,800회의 자발운동량을 나타내어 cocaine에 의한 역내성 형성은 유의성 있게 억제했다(Fig. 4). 또한 GTS 200 mg/kg은 1,950회의 자발운동량을, PD

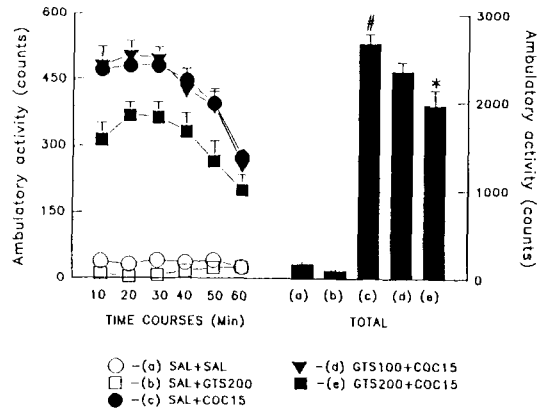


**Fig. 3.** Effects of protopanaxadiol saponin (PD) on cocaine induced hyperactivity in mice. PD 100 or 200 mg/kg (i.p.) was injected to mice 1 hr prior to the injection of 15 mg/kg of cocaine (s.c.). #p<0.05 compared with that of saline (SAL) group. \*p<0.05, compared with that of cocaine (COC) group.



**Fig. 4.** Inhibitory effect of PT on the development of cocaine induced reverse tolerance to ambulation-accelerating activity. Cocaine (COC) 15 mg/kg was injected once daily for 7 days. PT saponin(PT) was injected daily 1 hr prior to the injection of cocaine (COC). The degree of development of cocaine-induced reverse tolerance was compared with that of day 1. #p<0.05, compared with that of saline (SAL) group. \*p<0.05, compared with that of cocaine (COC) group.

200 mg/kg에서 2,100회의 자발운동량을 나타내어 각각 cocaine의 억제성 형성을 유의성 있게 억제하였으며(Fig. 5, 6), 따라서 PT, GTS, PD순으로 억제효



**Fig. 5.** Inhibitory effect of GTS on the development of cocaine induced reverse tolerance to ambulation-accelerating activity. Cocaine (COC) 15 mg/kg was injected once daily for 7 days. GTS was injected daily 1 hr prior to the injection of cocaine (COC). The degree of development of cocaine-induced reverse tolerance was compared with that of day 1. #p<0.05, compared with that of saline (SAL) group. \*p<0.05, compared with that of cocaine (COC) group.

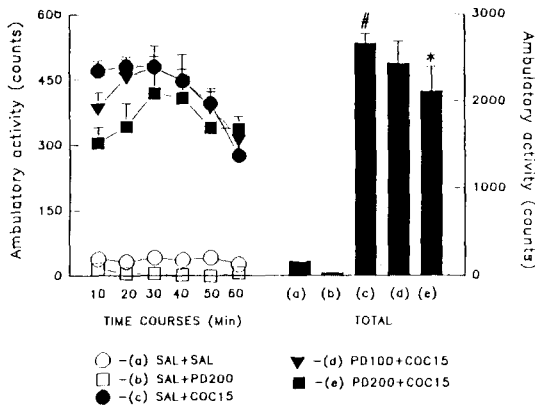
과를 나타냈다.

### 3. Cocaine에 의한 dopamine receptor supersensitivity에 미치는 인삼의 효과

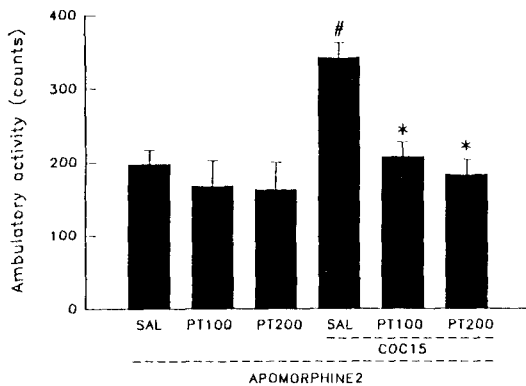
Saline 또는 cocaine 15 mg/kg을 매일 7일간 피하 투여후 제8일에 apomorphine 2 mg/kg을 투여하고 20분 동안의 자발운동량을 측정된 결과 cocaine 투여군은 약 350회로 saline 투여군에 비해 약 150회 자발운동량이 증가하였으며 이것은 cocaine에 의하여 dopamine 수용체에 초과민성이 형성하였음을 의미한다. PT 100 및 200 mg/kg 전처치군에서는 각각 200회와 190회로 saline 투여군과 비슷한 수준으로 자발운동량이 억제되었다(Fig. 7). GTS는 200 mg/kg 투여군에서는 210회로 유의성 있게 억제되었으나 PD 전처치군에서는 효과가 없었다(Fig. 8, 9).

## 고찰

1980년대부터 코카인의 남용이 크게 증가하였으며 이 약물의 남용은 신경계의 변화를 일으켜 각종 질병을 일으키고 있다. 약물남용의 폐해는 남용자 개인의 문제에 국한하지 않고 사회 전반에 걸친 그 파급

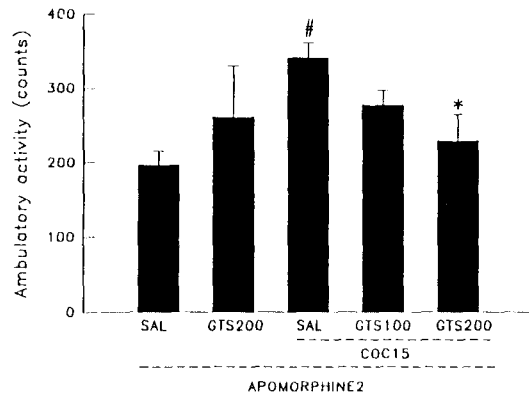


**Fig. 6.** Inhibitory effect of PD on the development of cocaine induced reverse tolerance to ambulation-accelerating activity. Cocaine (COC) 15 mg/kg was injected once daily for 7 days. PD was injected daily 1 hr prior to the injection of cocaine (COC). The degree of development of cocaine-induced reverse tolerance was compared with that of day 1. \* $p < 0.05$ , compared with that of saline (SAL) group. \* $p < 0.05$ , compared with that of cocaine (COC) group.

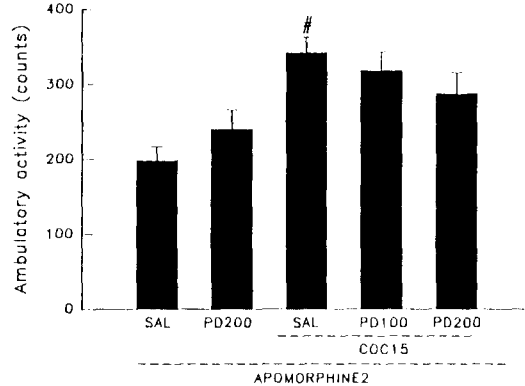


**Fig. 7.** Inhibitory effect of PT on the development of dopamine receptor supersensitivity in cocaine (COC)-induced reverse tolerant mice. The development of dopamine receptor supersensitivity was determined by the enhancement of ambulatory activity to apomorphine 2 mg/kg (s.c.) 24 hr after the final injection of cocaine. \* $p < 0.05$ , compared with that of saline (SAL) group. \* $p < 0.05$ , compared with that of cocaine (COC) group.

영향이 심각하므로, 의존성 약물의 사용을 규제하는 등 약물남용을 억제하기 위하여 세계적 규모로 약물 남용 퇴치운동도 벌리고 있지만 약물남용은 오히려



**Fig. 8.** Inhibitory effect of GTS on the development of dopamine receptor supersensitivity in cocaine-induced reverse tolerant mice. The development of dopamine receptor supersensitivity was determined by the enhancement of ambulatory activity to apomorphine 2 mg/kg (s.c.) 24 hr after the final injection of cocaine. \* $p < 0.05$ , compared with that of saline (SAL) group. \* $p < 0.05$ , compared with that of cocaine (COC) group.



**Fig. 9.** Inhibitory effect of PD on the development of dopamine receptor supersensitivity in cocaine-induced reverse tolerant mice. The development of dopamine receptor supersensitivity was determined by the enhancement of ambulatory activity to apomorphine 2 mg/kg (s.c.) 24 hr after the final injection of cocaine. \* $p < 0.05$ , compared with that of saline (SAL) group. \* $p < 0.05$ , compared with that of cocaine (COC) group.

증가하고 있다. 이와 같이 심화되고 있는 cocaine에 의한 사회문제에 대하여 그 중독자의 치료 및 중독 예방제의 개발이 절실히 요구되고 있다. 그러나 이

분야의 해독 및 치료제의 연구가 거의 없는 형편이다.

한편 수천년 간 민간약으로 쓰여온 인삼은 다양한 약리작용으로 인하여 여러 연구자들의 주목을 끌어들였으며, 동물의 자발운동을 억제하거나 수면제의 수면시간을 연장하는 등 여러 가지 중추작용이 확인되어 있다.<sup>7,8)</sup> 또한 Kim 등은 인삼 saponin이 morphine의 진통작용을 억제하고 그 내성형성을 억제함을 보고했고, ginseng extract 투여에 의하여 morphine의 진통력 내성형성과 자발운동에 대한 역내성형성이 억제된다는 것을 보고하여 인삼이 마약 해독제로써 응용 가능성을 시사하였다.<sup>9,10)</sup>

본 연구는 정신 흥분성 약물이 일으키는 약물 중독성 정신병 모델로 코카인에 의한 mouse의 자발운동 증강작용 즉 역내성 형성과 이 약물에 의한 수용체 초과민성 형성에 대한 인삼시료의 억제효과를 검토함으로써 인삼이 cocaine 중독 치료 및 예방제로써 가능성을 연구하고, 이와같은 효과에 대한 인삼의 작용기전의 일부를 검토하였다. Cocaine 10~20 mg/kg을 mouse에 피하주사하면 위치를 이동하는 행동 즉 자발운동량(ambulatory activity)이 현저하게 항진된다. 이러한 행동은 반복투여에 의하여 그 효과가 진행적으로 증강되는 역내성을 나타내게 된다. 이러한 동물에 있어서의 약물효과는 cocaine의 장기 남용에 의하여 야기되는 정신병 연구의 한 model로써 이용되어 왔다.<sup>11,12)</sup>

인삼시료는 cocaine의 1회 투여로 일어나는 mouse의 자발운동의 촉진효과를 억제하였다. 이와같은 결과는 인삼시료가 cocaine의 급성투여 후 일어나는 정신흥분효과를 억제한다는 것을 시사하고 있다. 한편, cocaine을 매일 1회 반복투여하면 자발운동량이 증강되어 제3일부터는 유의성 있게 증가하다가 제7일 후에는 증강작용이 감소하였다. 즉 cocaine의 정신 흥분효과에 대한 역내성이 형성되었음을 나타내는 결과이며 인삼시료를 cocaine 투여 전에 매일 전처치하면 역내성 형성을 억제하였다. 이와같은 결과는 인삼이 만성 투여에 의한 정신 독성 현상도 억제한다는 것을 시사하고 있다. 이것은 이미 Kim 등이 발표한 인삼 추출물이 morphine 및 methamphetamine에 의한 자발운동 촉진효과의 역내성 형성을 억제한다는 결과와 일치하여 인삼이 마약에 의한 정신흥분 작용을 억제한다는 것을 나타내주는 결과이다.<sup>9,10,15)</sup>

Cocaine은 presynapse의 신경말단에서 dopamine의 uptake를 억제한다. 따라서 cocaine을 연속 투여하면 결국 dopamine의 생합성이 억제되어 dopamine 신경계 활성의 변화로 행동과민 현상이 일어나며 이런 현상은 cocaine의 만성 투여후에 dopamine agonist를 투여하면 그 약리작용이 급격히 증강되는 것으로 알려져 있다.<sup>14)</sup> 본 실험에서 mouse에 cocaine을 1주간 만성 투여한 후 dopamine agonist인 apomorphine을 투여하면 dopamine 수용체에 초과민성이 형성되어 자발운동량이 급격히 증가한다. 한편 이와 같은 dopamine 수용체 초과민성이 인삼시료에 의해 억제되었으며 따라서 인삼의 작용기전의 하나로 추정된다. 한국인삼연초연구원에서 지원한 시료에 대한 활성비교 실험에서 cocaine의 1회 투여에 의한 자발운동과, 연속투여에 의한 자발운동에 대한 역내성 현상 및 dopamine 수용체 초과민성이 PT 성분이 GTS나 PD보다 유의성 있게 억제하였다. 이와 같은 결과는 cocaine의 정신독성 치료제 개발에 있어서 PT 성분보다 유효하리라 사료된다.

## 요 약

Cocaine의 남용에 의하여 유발되는 정신독성의 예방 및 치료작용을 연구하는 방법으로서, mouse에 있어서 cocaine에 의한 운동과다, 반복투여에 의하여 유발되는 역내성 형성, dopamine 수용체 초과민성 형성에 대한 인삼시료의 효과를 검토한 결과 인삼시료는 cocaine에 의한 운동과다, 정신독성 증상으로 나타나는 자발운동에 대한 역내성 및 dopamine 수용체 초과민성을 억제하였으며 시료별 효과에 있어서 PT, GTS, PD 순으로 억제효과가 좋았다. 이와같은 결과는 인삼제제를 의존성 약물 중독으로 나타나는 정신병의 예방 및 치료제로 개발하여 인류보건에 이바지함은 물론 인삼 산업을 국제화시킴으로써 우리나라 인삼 관련 산업을 발전시키는데 크게 공헌할 것으로 기대된다.

## 감사의 말씀

본 연구는 한국인삼연초연구원의 '94년도 용역 연구비 지원 사업에 의해 수행되었으며 이에 감사를 드립니다.

## 인 용 문 헌

1. Dackis, C. A. and Gold, M. S. : *Biohav. Rev.*, **9**, 469 (1985).
2. Khantzian, E. J. and Khantzian, N. J. : *Psychiat. An- nls.*, **14**, 753 (1984).
3. Roy S. N., Bhattacharyya, A. K., Pradhan, S. and Pradhan S. A. : *Neuropharmacol.*, **17**, 59 (1978).
4. Shuster, L., Yu, G. and Bates, A. : *Psychopharmacol.*, **52**, 185 (1977).
5. Barr, G. A., Sharpless, N. S., Cooper, S., Schiff, S. R., Paredes, W. and Bridger, W. H. : *Life Sci.*, **33**, 1341 (1983).
6. Baudry, M., Costentin, J., Marçais, H., Martres, M. P., Protais, P. and Schwartz, J. C. : *Neurosci. Lett.*, **4**, 203 (1977).
7. Oh, J. S., Park, C. W., Moon, D. Y. : *Kor. J. Pharma- col.*, **5**, 23 (1969).
8. Tagaki, K., Saito, H. and Nabata, H. : *Jpn. J. Phar- macol.*, **22**, 339 (1972).
9. Kim, H. S., Oh, K. W., Lee, M. K., Back, D. Y., Rheu, H. M. and Seong, Y. H. : *Kor. J. Ginseng Sci.*, **14**, 178 (1990).
10. Kim, H. S., Jang, C. G. and Lee, M. K. : *Plant Me- dica*, **56**, 158 (1990).
11. Antelman, S. M. and Chiodo, L. A. : *Biol. Psychiat.*, **16**, 717 (1981).
12. Robinson, T. E. and Becker, J. B. : *Brain Res. Rev.*, **11**, 157 (1986).
13. Meno, M., Pradhan, S. and Hanbauer, I. : *Neuro- pharmacol.*, **20**, 1145 (1981).
14. Dvoskin. L. P., Peris, J., Yasuda, R. P., Philpott, K. and Zahniser, N. R. : *Life Sci.*, **42**, 255 (1988).
15. Tokuyama, S., Oh, K. W., Kim, H. S., Takahashi, M. and Kaneto, H. : *Jpn. J. Pharmacol.*, **59**, 423 (1992).