정신자극제 중독에서 대사성 글루타메이트 수용체의 역할

김 정 훈 · 박 혜 경
연세대학교 의과대학 생리학교실, BK21 의과학 사업단

ABSTRACT

The Role of Metabotropic Glutamate Receptors in Psychomotor Stimulant Addiction

Jeong-Hoon Kim, PhD and Hye Kyoung Park, BS

Department of Physiology, Brain Korea 21 Project for Medical Science, Yonsei University Medical Center, Seoul, Korea

For many years, determining the role of dopamine has been the major focus of the drug abuse research. New evidence, however, suggests that glutamate may play more important roles in the process of development of addictive behaviors. Metabotropic glutamate receptors are abundant in the brain and known to consist of three different groups of subtypes. Experimental data apparently show that they, especially group I and II, have important roles in the process of behaviors indicative of addiction such as locomotor activity, behavioral sensitization, conditioned place preference by psychomotor stimulants, and self-administration of these drugs. Although it has not been yet discovered how they differentially regulate neuronal processes to produce addictive behaviors, they have been suggested as a new possible therapeutic target for the treatment of drug addiction. **(Korean J Psychopharmacol 2006;17(2):143-148)**

KEY WORDS : Dopamine · Glutatmate · Metabotropic glutamate receptor · Behavioral sensitization · Psychomotor stimulant · Addiction.

약물 중독은 대뇌에서 소위 보상경로(rewarding pathway)라고 알려진 부위를 통하여 매개되는 것으로 알려져 있다. 대뇌보상경로는 주로 중뇌(midbrain)에 위치한 ventral tegmental area(VTA)와 전뇌(forebrain)의 nucleus accumbens(NAcc) 그리고 prefrontal cortex(PFC)를 중심으로 연결되어진 신경경로를 가리키는데, 이들 부위에서 분비되는 신경전달물질인 도파민과 글루타메이트가 각각 약물중독에 있어서 매우 중요한 역할을 하고 있음이 잘 알려져 왔다.[1-3] 약물이 대뇌에 어떤 장기적인 신경가소성의 변화를 가져오게 되면 그 결과 약물에 대한 민감화 반응이 나타나서 약물중독의 재발 경향 또한 높아지게 되는데, 이와 같은 현상을 잘 지지해 주는 지속적인 신경가소성적 변화의 증거들이 도파민에서 보다는 글루타메이트에 의한 신경전달에서 보다 더 잘 나타나고 있어, 최근 들어서는 약물중독에 있어서 글루타메이트의 중요성이 점차 더욱 부각되고 있다.[4]

접수일자 : 2006년 2월 18일/심사완료 : 2006년 2월 28일
본 연구는 과학기술부 뇌신경생물학사업단 연구비의 지원으로 이루어졌음.
교신저자 : 김정훈, 120-752 서울 서대문구 신촌동 134 연세대학교 의과대학 생리학교실
전화 : (02) 2228-1704 · 전송 : (02) 393-0203
E-mail : jkim1@yumc.yonsei.ac.kr

글루타메이트 수용체는 크게 이온성(ionotropic)과 대사성(metabotropic) 두 가지 종류가 있고 이들은 각각 다시 그 안에 여러 가지의 아형(subtype)이 존재하는데, 각 아형에 따라 약물중독에서의 역할 또한 다양한 것으로 보고되고 있다. 이 중에서도 특히 대사성 글루타메이트 수용체(metabotropic glutamate receptor, 이하 mGluR)는 비교적 최근에 들어서 연구가 활발히 진행되기 시작하였는데, 약물중독을 매개하는데 있어 mGluR이 매우 중요한 역할을 하고 있음을 지지하는 많은 증거들이 나타나고 있다.[5,6]

본 논문에서는 특히 정신자극제(psychomotor stimulant)에 의한 약물 중독과 관련하여 최근에 중요한 연구대상으로 떠오르고 있는 mGluR의 종류와 역할을 정리하고, 이러한 결과들을 바탕으로 mGluR에 대한 약물 중독의 치료를 위한 therapeutic target으로의 가능성에 대하여 살펴보고자 한다.

mGluR의 종류

80년대 중반 글루타메이트가 G-protein을 경유하여 세포내 신호전달 경로(intracellular signaling cascade)를 활성화시킬 수 있음이 알려짐에 따라, mGluR의 존재가 밝혀지고[7] 그 후로 이 수용체에 특이하게 작용하는 배위자(ligand)의 개발이 이어지면서[8] mGluR의 기능에 대한 많은 연구가 이루어져 왔다.[5,9] mGluR들은 대뇌의 여러 부위에 걸쳐 넓게 분포하고 있으며, 시냅스 전달의 조절과 특히 신경 가소성에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.[10,11] mGluR의 구조를 보면 세포막 바깥 쪽으로 글루타메이트 결합 부위가 포함된 커다란 세포외 N-말단 영역(large extracellular N-terminal domain)을 가지고 있으며, G-protein이 결합하는 일곱개의 세포막 통과 영역(seven transmembrane domain)과 수용체의 활성도를 조절하는 세포내 C-말단 영역(intracellular C-terminal domain) 등으로 이루어져 있다.[9,12] 지금까지 mGluR은 8개의 아형이 알려져 있는데 이것들은 염기서열의 상동성, 결합되는 이차전령물질의 종류, 그리고 약리적 선택성 등에 의해 group Ⅰ(mGluR1, 5), group Ⅱ(mGluR2, 3), group Ⅲ(mGluR4, 6, 7, 8)로 다시 나뉘어 진다.[11] 일반적으로 글루타메이트가 mGluR의 세포외 N-말단 영역에 있는 결합 부위에 결합하게 되면 어떤 아형이냐에 따라 세포 내에 각기 다른 G-protein이 활성화 되고 이것은 단계적으로 하위의 신호전달경로를 활성화 시켜 결과적으로는 세포 내 저장고에서 칼슘이온의 분비를 증가시키거나(group Ⅰ), 혹은 adenyl cyclase 활성의 억제를 통해서 세포 내의 cAMP 농도를 낮추기도 한다(group Ⅱ and Ⅲ).

Group Ⅰ mGluR은 신경세포 흥분(neuronal excitability)을 증가시키는 것에 관여하는 시냅스 후 (postsynaptic) 수용체로 주로 역할을 하고 있다. 이들 수용체는 Homer protein과 짝을 이루어 시냅스의 안과 밖으로 이동을 하게 되며, 기능적으로 이온성 글루타메이트 수용체(iGluR)와도 연결이 가능하다.[13] Group Ⅰ mGluR에 선택적으로 작용하는 작용제(agonist)에는 quisqualic acid와 3, 5-dihydroxyphenylglycine(DHPG)가, 길항제(antagonist)에는 S-4-carboxyphenylglycine(4CPG), AIDA 등이 잘 알려져 있다.[14] Group Ⅱ mGluR은 정신 및 신경계 장애에 관여하는 neocortex, thalamus, striatum, amygdala, 그리고 hippocampus 등에 걸쳐 넓게 분포하고 있다.[15] 이 수용체는 시냅스 전 후 부위에서 모두 발견되며, Gi/o protein을 활성화시켜서 adenly cyclase의 활성화를 억제하고 이로 인해 cAMP의 세포 내 양을 감소시킨다. 결과적으로 group Ⅱ mGluR은 negative control 작용을 통하여 시냅스전 말단(presynaptic terminal)에서의 글루타메이트 분비를 감소시키게 된다. Group Ⅱ mGluR의 작용제로는 LY354740과 LY379268이 많이 알려져 있으며[16] 대부분의 작용제들은 mGluR2와 mGluR3사이에서 차이를 나타내지 않지만 N-acetyl-aspartyl-glutamate(NAAG)는 상대적으로 mGluR2에 비해 mGluR3에 대해 낮은 효과를 보인다.[17,18] Group Ⅱ mGluR에 선택적인 길항제로는 LY341495, EGLU, APICA 등이 알려져 있다.[14] 한편, Group Ⅲ mGluR은 일반적으로 시냅스전 부위에 주로 존재하며 신경전달물질의 분비를 조절하는 것으로 알려져 있다.[19,20] Group Ⅲ mGluR 역시 Gi/o protein을 활성화하여 adenyl cyclase의 활성화를 억제한다. 하지만 Group Ⅲ mGluR은 Group Ⅰ과 Ⅱ에 비해 상대적으로 연구가 미흡하며, 이 수용체들의 배위자 또한 더 많은 개발을 필요로 하고 있다.

Locomotor Activity와 mGluR

약물중독을 위한 동물연구에서 행동관찰은 매우 중요한 하나의 척도이다. 가장 많이 측정되는 대표적인 동물의 행동은 locomotor activity인데, 보통은 적외선과 이를 감지할 수 있는 센서가 설치된 실험용 상자 안에서 동물의 움직이는 빈도를 측정한다. 이러한 행동은 동물이 무언가 흥미있는 것을 찾기 위하여 상자 안을 돌아 다니는 것으로 이해되며 대개는 중독성 약물에 의하여 증가되어 나타나는데, 사람의 경우도 약물을 하면서 자신의 관심있는 생각이나 행동에 몰입하는 것이 비슷한 성격을 갖는 것으로 이해되어 진다.

암페타민과 코카인 같은 정신자극제를 대뇌 NAcc에 국소주입(microinjection) 하게 되면, 동물의 locomotor activity가 증가함이 잘 알려져 있다. 이들 약물은 NAcc 내에서 세포외 시냅스 내의 도파민 혹은 글루타메이트의 양을 증가시킴으로써 이와 같은 효과를 나타낸다고 생각되고 있다. 그런데, NAcc 내에 존재하는 mGluR을 활성화 시키면 이 역시 locomotor activity의 증가를 가져오며, 이것은 도파민에 의존적인 것으로 밝혀졌다.[21,22] 뿐만 아니라, 암페타민에 의해 증가되는 locomotor activity는 mGluR의 길항제를 같이 NAcc에 주게 되면 그 효과가 차단 되는 것이 관찰되었으며,[23] 특별히 이때 관여하는 아형은 group II mGluR인 것으로 알려졌다.[24,25] 이 같은 결과들은 NAcc 내에 존재하는 mGluR이 도파민과의 상호작용을 통하여 중독성 약물에 의해 형성되는 locomotor activity에도 영향을 미칠 수 있음을 보여주었다.

Behavioral Sensitization과 mGluR의 역할

동물에게 어떤 약물을 반복적 그리고 간헐적으로 투여하였을 때 그 약물에 대한 동물의 행동 반응이 더욱 증가되어 나타나는 현상을 behavioral sensitization이라고 부르는데, 약물중독의 발달 과정을 이해하는데 매우 중요한 동물모델로 널리 받아들여지고 있다.[26,27] 예를 들어 정신자극제를 동물에게 여러 번 반복하여 준 다음 나중에 같은 농도의 약물을 다시 주게 되면 처음 그 약물에 노출된 동물에게서 보다 더 높은 빈도의 locomotor activity가 관찰된다. 이러한 행동반응의 증가는 약물에 대한 갈망(craving)의 증가로 해석되어 질 수 있으며, 매우 오랫동안 지속되는 특징을 가지고 있다.[26,27] 특히 정신자극제를 오랫동안 사용한 사람에게서 관찰되는 편집적 행동(paranoid behavior)의 점진적 증가는 동물의 behavioral sensitization과 매우 유사한 성격을 갖고 있어, 정신자극제에 의한 정신이상(psychosis)의 발달을 이해하는데도 이 동물모델이 도움이 될 것으로 이해되고 있다.

Behavioral sensitization은 크게 유도(induction)와 발현(expression)의 두 단계로 구분 지어 이해할 수 있는데, 보통 대뇌의 VTA와 NAcc를 통하여 각각 유도와 발현이 매개되어 나타난다고 알려져 있다.[27-29] 이들 부위에는 iGluR 뿐만 아니라 상당수의 mGluR이 발현되고 있는 것으로 알려져 있으며, 동시에 sensitization의 발달에도 중요한 역할을 하고 있음이 여러 가지 증거들에 의하여 밝혀져 있다.[3-5,30]

예를 들어, 쥐의 경우 VTA의 좌우 양측에 암페타민과 함께 mGluR의 길항제(RS)-MCPG(25 nmole/side)를 주입하였을 때, 암페타민에 의해 생성되는 behavioral sensitization의 발달이 차단됨을 알 수 있었다.[30] 이때 (RS)-MCPG는 mGluR의 활성화로 인한 글루타메이트 증가를 차단함으로써 sensitization의 발달을 막을 수 있는 것으로 생각된다.[31] 또한 mGluR은 iGluR의 기능을 조절할 수도 있음이 알려져 있어,[11] VTA내에서 (RS)-MCPG는 sensitization 과정에 관여하는 iGluR의 새로운 등장을 차단함으로써 sensitization의 유도를 막을 수도 있다는 생각도 제시되어졌다.[3]

한편, 암페타민을 반복하여 복강으로 주었을 때, NAcc에서 mGluR에 의해 매개되는 locomotor activity에도 어떤 변화가 일어남이 관찰되었다. (RS)-MCPG(2.5 nmole/side)를 약물에 경험이 없는 동물의 NAcc에 국소주입하면 locomotor activity에 영향을 주지 않지만, 암페타민을 반복적으로 준 다음에 이와 같은 실험을 해주면 locomotion이 현저하게 증가하는 것이 관찰 되었다.[33] 이 같은 결과는 반복적인 암페타민 자극에 의해서 NAcc내의 mGluR에 의한 신경전달에 어떤 변화가 일어났음을 시사하며, 결국 behavioral sensitization이 형성될 때 NAcc의 mGluR이 sensitization의 발현에도 어떤 형태로든지 공헌하고 있다는 가능성을 제시한다.[5]

mGluR 아형에 따른 역할의 차이

In situ hybridization과 immunohistochemistry를 통해 NAcc내에는 서로 정도에 차이는 있지만 여러 가지 mGluR의 아형들이 발현되고 있음이 확인되었다.[34-36] NAcc내에 존재하는 이들 각 아형들이 behavioral sensitization에 미치는 역할에 대한 연구도 최근 들어 활발히 이루어지고 있다. 암페타민을 반복적으로 투여한 쥐에게 암페타민과 함께 group II mGluR 작용제인 LY379268을 함께 복강으로 주입한 후 locomotor activity를 측정한 결과, 암페타민에 의한 locomotor sensitization의 발현이 약화되는 것을 알 수 있으며,[37] 코카인 혹은 헤로인에 대하여 자가주입(self-administration)을 훈련시킨 쥐에게 LY379268을 복강으로 혹은 VTA에 국소주입으로 주게 되면, 조건화된 환경 자극(conditioned contextual-cue)에 의해 재개되는 지렛대 누름(lever-pressing) 행동이 차단되는 것을 관찰할 수 있다.[38,39] 또한 암페타민에 대하여 자가주입 행동을 획득한 쥐에게 지렛대를 누를 때마다 암페타민과 함께 LY379268을 주입 하도록 해주면 지렛대를 누르는 행동이 현저히 감소될 뿐만 아니라 NAcc에서 분비되는 도파민과 글루타메이트의 양 또한 줄어드는 것이 밝혀졌다.[40] 이러한 결과들은 모두 group II mGluR이 behavioral sensitization과 특히 갈망의 발현에 있어서 중요한 역할을 하고 있음을 시사해 준다. 한편 최근에 발표된 mGluR2 knock-out mice를 이용한 또 다른 연구에서는 group II mGluR의 이 같은 역할을 더욱 지지해 주는데, 야생형에 비하여 이들 knock out 쥐에서 코카인에 대한 locomotor sensitization과 조건화된 장소 선호(conditioned place preference, CPP)가 현저하게 증가되며, NAcc 내의 도파민과 글루타메이트의 양적 변화 또한 차이가 남을 관찰하였다.[41] 결국 NAcc 내에서 group II mGluR에 의한 글루타메이트 신경전달의 조절이 약물중독의 형성 및 발현에 매우 중요한 역할을 하고 있음을 알 수 있다.

한편, group I mGluR도 약물중독과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려지고 있는데, 가령 암페타민 혹은 코카인을 반복적으로 처리하였을 때 NAcc내에 존재하는 mGluR1과 mGluR5의 mRNA의 수준에 변화가 일어남이 보고가 되어 있으며,[42,43] mGluR5 knock-out mice를 이용한 실험에서 야생형의 쥐와는 달리, 유전자 변형체 쥐에서는 반복적인 코카인에 대하여 locomotor sensitization과 코카인 자가주입이 나타나지 않는 것을 볼 수 있었다.[44] 또한 mice에서 mGluR5 길항제인 MPEP를 처리하면 농도 의존적(dose-dependent)으로 코카인으로 유도된 CPP를 감소시키는 것으로 나타났다.[45,46] 이 같은 결과들은 group II 뿐만 아니라 group I mGluR 또한 중독성 약물로 유도된 sensitization과 CPP의 유도와 발현에 기여하고 있음을 보여준다. 이들 서로 다른 아형의 mGluR들이 중독을 매개하는데 어떻게 서로 상호작용을 하는지를 밝힐 수 있는 더 많은 연구가 앞으로 필요하다.

mGluR과 도파민의 관계

약물중독의 발현에 있어서 NAcc 내에서 분비되는 도파민이 매우 중요하며, 글루타메이트 또한 이 도파민과의 상호 작용을 통하여 약물중독의 발달에 기여하고 있음이 알려져 있다. 정신 자극제를 처리하였을 때 NAcc에서 분비되는 도파민의 양은 mGluR 배위자에 의하여 영향을 받고 있음이 또한 알려져 있다. 가령, mGluR의 광범위 작용제(broad spectrum agonist)인 ACPD를 쥐의 NAcc에 주입하게 되면, 농도에 따라 NAcc 내의 도파민의 양이 달라짐을 보고 하였고,[47] mGluR을 활성화하여 나타나는 locomotor activity는 도파민 수용체 길항제에 의하여 저해됨이 보고 되었다.[22] 최근에는 LY379268로 group II mGluR을 활성화 시켰을 때 NAcc 내에서 암페타민에 의해 증가되는 도파민과 글루타메이트의 양이 감소된다는 것이 알려졌고,[25] 이와 유사하게 mGluR2 knock-out mice에서 코카인에 대한 도파민과 글루타메이트의 분비 또한 감소된다는 보고가 있었다.[41] 보통 group II mGluR의 활성화는 글루타메이트성 신경전달을 감소시키는 것으로 알려져 있고,[48] 이렇게 감소된 글루타메이트가 도파민의 분비 또한 감소시켜 그 결과 암페타민 혹은 코카인에 의한 locomotor activity 증가와 보상(rewarding) 효과를 차단하는 역할을 하는 것으로 이해 된다.[4,5,30,40]

결 론

약물 중독은 약물과 환경, 그리고 이것을 받아들이는 개체의 유전적인 요인들이 복합적으로 작용하여 빚어내는 매우 복잡한 행동의 변화이다. 이 과정에서 대뇌 보상계를 비롯한 여러 부위가 분자 및 세포 수준에서의 변화를 일으키고 이것들은 결국 개체 수준에서 약물을 찾거나(drug seeking) 취하는(drug taking) 행동으로 표현된다고 생각되어 진다. 최근에 나타난 연구들에 의하면 mGluR은 약물중독, 특히 정신 자극제에 의한 중독의 과정에 매우 중요한 역할을 담당하고 있는 것으로 밝혀졌다. 약물중독의 동물모델로 많이 쓰이는 behavioral sensitization과 보상 효과를 알아 보는데 중요한 CPP,[49] 자가주입 등의 연구를 통해 나타난 것처럼 mGluR은 앞으로 약물중독 치료를 위한 치료제 개발의 표적(therapeutic target)으로의 가능성 또한 큰 것으로 생각되어 진다.

그러나 mGluR 아형 간에 약물에 따른 정확한 반응의 차이점은 무엇인지, 도파민과 같은 다른 종류의 신경전달물질과의 상호작용은 어떻게 조절되는 것인지, 그리고 세포 내에서 mGluR의 신호를 전달하여 신경 가소성(neuronal plasticity)을 유도하고 궁극적으로는 중독이라는 행동의 변화를 가져오게 하는 기전은 무엇인지 등에 대하여 아직 많은 과제가 해결되지 않은 채로 남아 있다. 앞으로 계속되는 연구들을 통하여 이러한 문제들이 해결될 때 약물중독을 보다 더 잘 조절할 수 있는 치료 약의 개발도 기대할 수 있을 것이다.

중심 단어 : 도파민 · 글루타메이트 · 대사성 글루타메이트 수용체 · 행동과민반응 · 정신자극제 · 중독.

참고문헌

1) Robbins TW, Cador M, Taylor JR, Everitt BJ. *Limbic-striatal interactions in reward-related processes. Neurosci Biobehav Rev 1998;13:155-162.*
2) Koob GF. *Drugs of abuse: Anatomy, pharmacology and function of reward pathways. Trends Pharmacol Sci 1992;13:177-184.*
3) Wolf ME. *The role of excitatory amino acids in behavioral sensitization to psychomotor stimulants. Prog Neurobiol 1998;54:679-720.*
4) Kalivas PW. *Glutamate systems in cocaine addiction. Curr Op Pharmacol 2004;4:23-29.*
5) Vezina P, Kim JH. *Metabotropic glutamate receptors and the generation of locomotor activity: interactions with midbrain dopamine. Neurosci Biobehav Rev 1999;23:577-589.*
6) Kenny PJ, Markou, A. *The ups and downs of addiction: role of metabotropic glutamate receptors. Trends Pharmacol Sci 2004;25:265-272.*
7) Sugiyama H, Ito I, Hirono C. *A new type of glutamate receptor linked to inositol phospholipid metabolism. Nature 1987;325:531-533.*
8) Birse EF, Eaton SA, Jane DE, Jones PL, Porter RH, Pook PC, *et al. Phenylglycine derivatives as new pharmacological tools for investigating the role of metabotropic glutamate receptors in the central nervous system. Neuroscience 1993;52:481-488.*
9) Pin JP, Duvoisin R. *The metabotropic glutamate receptors: structure and functions. Neuropharmacology 1995;34:1-26.*
10) Riedel G. *Function of metabotropic glutamate receptors in learning and memory. Trends Neurosci 1996;19:219-224.*
11) Conn PJ, Pin JP. *Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1997;37:205-237.*
12) Bhave G, Nadin BM, Brasier DJ, Glauner KS, Shah RD, Heinemann SF, *et al. Membrane topology of a metabotropic glutamate receptor. J Biol Chem 2003;278:30294-30301.*
13) Brakeman PR, Lanahan AA, O'Brien R, Roche K, Barnes CA, Huganir RL, *et al. Homer: a protein that selectively binds metabotropic glutamate receptors. Nature 1997;386:284-288.*
14) Schoepp DD, Jane DE, Monn JA. *Pharmacological agents acting at subtypes of metabotropic glutamate receptors. Neuropharmacology 1999;38:1431-1476.*
15) Ohishi H, Shigemoto R, Nakanishi S, Mizuno N. *Distribution of the mRNA for a metabotropic glutamate receptor (mGluR3) in the rat brain: an in situ hybridization study. J Comp Neurol 1993;335:252-66.*
16) Monn JA, Valli MJ, Massey SM, Wright RA, Salhof CR, Johnson BG, *et al. Design, synthesis and pharmacological characterization of (+)-2-aminibicyclo[3.1.0] hexane-2,6-dicarboxylic acid (LY354740): a potent, selective, and orally active group 2 metabotropic glutamate receptor agonist possessing anticonvulsant and anxiolytic properties. J Med Chem 1997;40:528-537.*
17) Wroblewska B, Wroblewska JT, Pshenichkin S, Surin A, Sullivan SS, Neale JH. *N-Acetyl-aspartyl-glutamate selectively activates mGluR3 receptors in transfected cells. J Neurochem 1997;69:174-181*
18) Schweitzer C, Kratzeisen C, Adam G, Lundstrom K, Malherbe P, Ohresser S, *et al. Characterization of [3H]-LY354740 binding to rat mGlu2 and mGlu3 receptors expressed in CHO cells using Semliki Forest virus vectors. Neuropharmacology 2000;39:1700-1706.*
19) Cartmell J, Schoepp DD. *Regulation of neurotransmitter release by metabotropic glutamate receptors. J Neurochem 2000;75:889-907.*
20) Schoepp DD. *Unveiling the functions of pre-synaptic metabotropic glutamate receptors in the central nervous system. J Pharmacol Exp Ther 2001;299:12-20.*
21) Attarian S, Amalric M. *Microinfusion of the metabotropic glutamate receptor agonist 1S, 3R-1-aminocyclopentane-1, 3-dicarboxylic acid into the nucleus accumbens induces dopamine-dependent locomotor activation in the rat. Eur J Neurosci 1997; 9:809-816.*
22) Kim JH, Vezina P. *Activation of metabotropic glutamate receptors in the rat nucleus accumbens increases locomotor activity in a dopamine-dependent manner. J Pharmacol Exp Ther 1997;283:962-968.*
23) Kim JH, Vezina P. *Metabotropic glutamate receptors in the rat nucleus accumbens contribute to amphetamine-induced locomotion. J Pharmacol Exp Ther 1998;284:317-322.*
24) Kim JH, Beeler JA, Vezina P. *Group II, but not group I, metabotropic glutamate receptors in the rat nucleus accumbens contribute to amphetamine-induced locomotion. Neuropharmaco-*

logy 2000;39:1692-1699.
25) David HN, Abraini JH. *Differential modulation of the D1-like- and D2-like dopamine receptor-induced locomotor responses by group II metabotropic glutamate receptors in the rat nucleus accumbens. Neuropharmacology 2001;41:454-463.*
26) Robinson TE, Berridge KC. *The neural basis of drug craving: an incentive-motivational theory of addiction. Brain Res Rev 1993;18:247-291.*
27) Stewart J, Badiani A. *Tolerance and sensitization to the behavioral effects of drugs. Behav Pharmacol 1993;4:289-312.*
28) Kalivas PW, Stewart J. *Dopamine transmission in the initiation and expression of drug and stress induced sensitization of motor activity. Brain Res Rev 1991;16:223-244.*
29) Cador M, Bjijou Y, Stinus L. *Evidence of a complete independence of the neurobiological substrates of the induction and expression of behavioral sensitization to amphetamine. Neuroscience 1995;65:385-395.*
30) Tzschentke TM, Schmidt WJ. *Glutamatergic mechanisms in addiction. Mol. Psychiatry 2003;8:373-382.*
31) Kim JH, Vezina P. *Metabotropic glutamate receptors are necessary for sensitization by amphetamine. Neuroreport 1998; 9:403-406.*
32) Mercuri NB, Stratta F, Calabresi P, Bonci A, Bernardi G. *Activation of metabotripic glutamate receptors induces an inward current in rat dopamine mesencephalic neurons. Neuroscience 1993;56:399-407.*
33) Kim JH, Vezina P. *The metabotropic glutamate receptor antagonist (RS)-MCPC produces hyperlocomotion in amphetamine preexposed rats. Neuropharmacology 1998;37:189-197.*
34) Ohishi H, Nomura S, Ding YQ, Shigemoto R, Wada E, Kinoshita A, *et al. Presynaptic localization of a metabotropic glutamate receptor, mGluR7, in the primary afferent neurons: an immunohistochemical study in the rat. Neurosci Lett 1995;202:85-88.*
35) Petralia RS, Wang YX, Zhao HM, Wenthold RJ. *Ionotropic and metabotropic glutamate receptors show unique postsynaptic, presynaptic, and glial localizations in the dorsal cochlear nucleus. J Comp Neurol 1996;372:356-383.*
36) Romano C, Sesma MA, McDonald CT, O'Malley K, Van den Pol AN, Olney JW. *Distribution of metabotropic glutamate receptor mGluR5 immunoreactivity in rat brain. J Comp Neurol 1995; 355:455-469.*
37) Kim JH, Vezina P. *The mGlu2/3 receptor agonist LY379268 blocks the expression of locomotor sensitization by amphetamine. Pharmacol Biochem Behav 2002;73:333-337.*
38) Baptista MA, Martin-Fardon R, Weiss F. *Preferential effects of the mGluR2/3 agonist LY379268 on conditioned reinstatement versus primary reinforcement: comparison between cocaine and a potent conventional reinforcer. J Neurosci 2004;24: 4723-4727.*
39) Bossert JM, Liu SY, Lu L, Shaham Y. *A role of VTA glutamate in contextual cue-induced relapse to heroin seeking. J Neurosci 2004;24:10726-10730.*
40) Kim JH, Austin JD, Tanabe L, Creekmore E, Vezina P. *Activation of group II mGlu receptors blocks the enhanced drug taking induced by previous exposure to amphetamine. Eur J Neurosci 2005;21:295-300.*
41) Morishima Y, Miyakawa T, Furuyashiki T, Tanaka Y, Mizuma H, Nakanishi S. *Enhanced cocaine responsiveness and impaired motor coordination in metabotropic glutamate receptor subtype 2 knockout mice. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:4170-4175.*
42) Ghasemzadeh MB, Nelson LC, Lu XY, Kalivas PW. *Neuroadaptations in ionotropic and metabotropic glutamate receptor mRNA produced by cocaine treatment. J Neurochem 1999; 72: 157-165.*
43) Mao L, Wang JQ. *Differentially altered mGluR1 and mGluR5 mRNA expression in rat caudate nucleus and nucleus accumbens in the development and expression of behavioral sensitization to repeated amphetamine administration. Synapse 2001;41:230-240.*
44) Chiamulera C, Epping-Jordan MP, Zocchi A, Marcon C, Cottiny C, Tacconi S, *et al. Reinforcing and locomotor stimulant effects of cocaine are absent in mGluR5 null mutant mice. Nat Neurosci 2001;4:873-874.*
45) McGeehan AJ, Olive MF. *The mGluR5 antagonist MPEP reduces the conditioned rewarding effects of cocaine but not other drugs of abuse. Synapse 2003;47:240-242*
46) Kenny PJ, Paterson NE, Boutrel B, Semenova S, Harrison AA, Gasparini F, *et al.The metabotropic glutamate 5 receptor antagonist MPEP decreased cocaine self-administration but not cocaine-induced facilitation of brain reward function in rats. Behav. Pharmacol 2003;14:S55.*
47) Taber MT, Fibiger HC. *Electrical stimulation of the prefrontal cortex increases dopamine release in the nucleus accumbens of the rat: modulation by metabotropic glutamate receptors. J Neurosci 1995;15:3896-3904.*
48) Manzoni OJ, Willians JT. *Presynaptic regulation of glutamate release in the ventral tegmental area during morphine withdrawal. J Neurosci 1999;19:6629-6636.*
49) Bardo MT, Bevins RA. *Conditioned place preference: what does it add to our preclinical understanding of drug reward? Psychopharmacology 2000;153:31-43.*