

## ノルアドレナリン感受性アデニル酸シクラーゼに 及ぼすリチウム慢性投与の効果

川崎医科大学 精神科  
(指導: 渡辺昌祐教授)  
笹野友寿  
(昭和61年11月28日受付)

### Effect of Chronic Lithium Administration on Noradrenaline-Sensitive Adenylate Cyclase

Tomohisa Sasano  
Department of Psychiatry, Kawasaki Medical School  
(Accepted on November 28, 1986)

ノルアドレナリン受容体に連関したアデニル酸シクラーゼの感受性に及ぼすリチウム慢性投与の効果をも若年ラットの前頭皮質と海馬の組織スライスを用いて検討した。その結果、前頭皮質ではリチウム慢性投与によってノルアドレナリン刺激による組織スライスの cyclic AMP 増加量は有意に抑制された ( $p < 0.001$ )。なお、血清リチウム濃度は  $0.54 \text{ mEq/l}$  であった。したがって、リチウムの抗うつメカニズムはノルアドレナリン感受性アデニル酸シクラーゼの感受性阻害作用と何らかの関連性があるものと推察できる。

The effect of chronic administration of lithium on noradrenaline-sensitive adenylate cyclase was examined. The serum lithium level was  $0.54 \text{ mEq/l}$ . Cyclic AMP accumulation in a slice of the frontal cortex was significantly inhibited by lithium ( $p < 0.001$ ). It is suggested that the antidepressive mechanism of lithium is somewhat related to the effect of inhibition of the noradrenaline sensitivity of adenylate cyclase in the frontal cortex.

Key Words ① Noradrenaline-sensitive adenylate cyclase ② Lithium  
③ Depression

#### はじめに

躁うつ病は周期的に感情障害を起こす病気であり、そのなかにはうつ病相のみを認めるもの、躁病相のみを認めるもの、躁うつ両病相を認めるものがある。そしてうつ病相に対しては三環系抗うつ薬、MAO阻害薬、電気ショック療法、リチウムなどが有効であり、躁病相に対してはリチウムなどが有効であると言われている。<sup>1)</sup>

最近の精神薬理学的研究からは三環系抗うつ薬、MAO阻害薬、電気ショック療法などはノルアドレナリン (NA) 受容体の感受性を抑制することでその抗うつ作用を発揮していると推察されている。<sup>2)</sup> また、リチウムはドパミン (DA) 受容体の感受性を抑制することでその抗躁作用を発揮していると考えられつつある。<sup>3)</sup>

ところでリチウムは抗躁作用のみならず抗うつ作用も兼ね備えた薬剤である。<sup>1)</sup> しかし現在のところリチウムの抗うつメカニズムについて

は解明されていない。

ここではNA感受性アデニル酸シクラーゼ(AC)の感受性に及ぼすリチウム慢性投与の効果をラット大脳の前頭皮質と海馬の組織スライスをを用いて検討した。

なお、ACが活性化されると細胞内でATPからcyclic AMPが産生されるため<sup>4)</sup> ACの感受性の指標としてcyclic AMP濃度を測定した。

### 方 法

実験動物は4週齢、55-65gのWistar系雄性ラットを用いた。

ラットは対照群とリチウム群に分け、対照群には粉末飼料のみを、リチウム群には炭酸リチウムを0.1%含む粉末飼料を投与した。

毎週体重測定を行い、リチウム群は血清リチウム濃度と脳部位別リチウム濃度をPerkin Elmer 503原子吸光分光光度計を用いて測定した。<sup>5)</sup>

5週間後の午前10時から午前11時の間に無麻酔で断頭してすみやかに脳を摘出し、氷上でGlowinski & Iversenの方法<sup>6)</sup>に準じて前頭皮質と海馬を切り出しそれぞれ約0.5mmの厚さのスライスを作成した。

スライスにはNA非負荷群とNA負荷値群に分けてNA負荷群はNA $10^{-8}$ - $10^{-2}$ Mをインキュベーション開始時に負荷した。

反応は20倍容のKrebs-Ringer溶液(pH 7.4, NaCl 117 mM, KCl 4.7 mM, CaCl<sub>2</sub> 2.5 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2 mM, MgSO<sub>4</sub> 1.2 mM, HEPES 10 mM, ATP 1.0 mM, 3-isobutyl-1-methylxanthine 0.5 mM, glucose 11.5 mM, previously saturated with 95% O<sub>2</sub>-5% CO<sub>2</sub>)中で37°C, 10分間行い、その後100°Cで5分間沸騰させて反応を停止した。

反応停止後 Kinematica Polytron PT 10/35 ホモジナイザー

でホモジナイズ(dial set 7, 10 sec. ×2)し一部をLowry法<sup>7)</sup>により蛋白定量し、残りを2,500×gで4°C, 15分間遠心した上清をcyclic AMP測定に用いた。

測定にはAmersham社のcyclic AMP測定用キットを用いた。

検定はすべてStudentのt-test(two-tailed test)によって処理した。

### 結 果

#### 1. 体 重

体重の変化はFigure 1に示した通りである。1週でリチウム群が有意に軽かったが2週以降は両群の間に有意差はなかった。

#### 2. 血清リチウム濃度

リチウム群の血清リチウム濃度はFigure 1に示した通りである。常にヒトにおける治療濃度範囲内を示した。

#### 3. 脳部位別リチウム濃度

リチウム群の脳部位別リチウム濃度はTable 1に示した通りである。前頭皮質と海馬の間には有意差はなかった。

#### 4. cyclic AMP 産生の時間経過

対照群の前頭皮質を用いたcyclic AMP産生の時間経過はFigure 2に示した通りである。10分でピークに達しその後漸減したため反

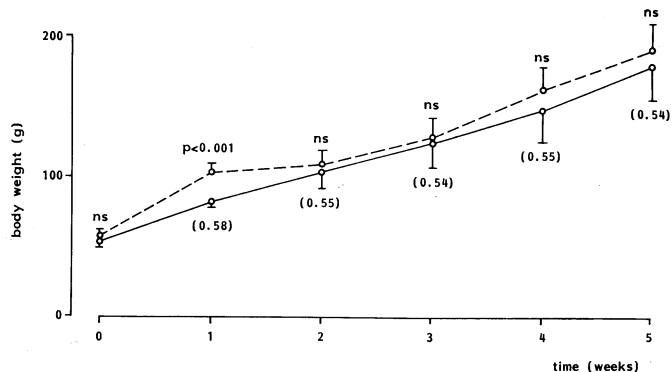


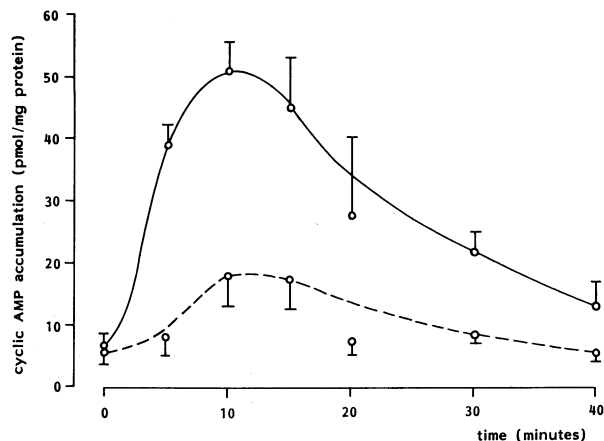
Fig. 1. Effect of lithium on body weight. n=8.

○-----○ control  
 ○————○ lithium  
 ( ) serum lithium level

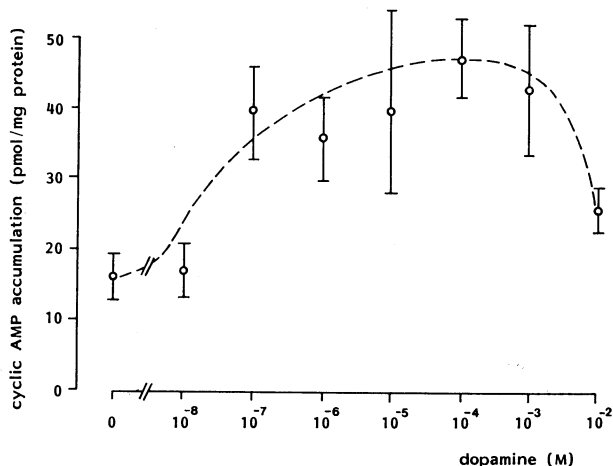
応時間は10分間とした。

5. cyclic AMP 産生の用量反応曲線

対照群の前頭皮質を用いた cyclic AMP 産生の用量反応曲線は **Figure 3** に示した通り



**Fig. 2.** Time course of cyclic AMP accumulation in the slice of frontal cortex. n=4.  
 ----- basal  
 ————— noradrenalin induced



**Fig. 3.** Dose response curve of cyclic AMP accumulation in the slice of frontal cortex. n=4.

である。10<sup>-4</sup>M でピークの産生量が認められたため NA の濃度は 10<sup>-4</sup>M とした。

6. 脳部位別 cyclic AMP 濃度

脳部位別 cyclic AMP 濃度は **Table 1** に示した通りである。前頭皮質の増加値は、リチウム群は対照群に比較して有意に低値を示した (p<0.001)。海馬の増加値は対照群とリチウム群の間には有意差はなかった。

考 察

うつ病仮説として1965年 Schildkraut<sup>8)</sup> はモノアミン仮説を発表し、モノアミンの欠乏によりうつ病が発症し過剰により躁病が発症すると推論している。事実、モノアミン再取り込み阻害作用を持つ三環系抗うつ薬や MAO 阻害薬はシナプス間隙にモノアミン特に NA を増加させる作用を有しており、この仮説によってうつ病の病態が解明できたように思われた。

しかし、1974年 Rostoff & Davis<sup>9)</sup> は iprindol をはじめとする非三環系抗うつ薬のなかには NA の代謝回転に対して何の影響も及ぼさないものがあると発表した。また、1975年 Baldessarini<sup>10)</sup> は、抗うつ効果が認められるには少なくとも1-4週間の慢性投与が必要であるのに対して、三環系抗うつ薬の NA 再取り込み阻害作用は急性投与で認められており、両者の間に時間のずれがあるという矛盾点を指摘した。

**Table 1.** Cyclic AMP accumulation in the brain.

	control			lithium			lithium accumulation
	base	NA10 <sup>-4</sup> M	increase	base	NA10 <sup>-4</sup> M	increase	
frontal cortex	18.7±3.2	56.5±5.9	+37.8±5.9	16.2±2.4	46.3±3.7	+30.1±3.7	1.18±0.25(mEq/Kg)
hippocampus	8.0±2.3	23.6±3.2	15.6±3.2	7.4±2.6	22.0±3.4	14.6±3.4	1.51±0.38(mEq/Kg)

n=10 pmol/mg protein, mean±S. D.

+: p<0.001 (control vs lithium)

1978年 Sulser ら<sup>2)</sup>は、三環系抗うつ薬、mianserin や iprindol などの非三環系抗うつ薬、MAO 阻害薬、および電気ショック療法などあらゆるうつ病の慢性治療における共通する結果として、NA 受容体の感受性低下が起こることを発表した。この感受性低下と抗うつ効果の発現時期とが時間的に一致していることなどから、彼はうつ病の NA 受容体感受性亢進仮説を唱えた。しかし、Sulser らはリチウムの抗うつメカニズムに関しては報告していない。

今回の実験においてリチウム慢性投与によって若年ラットの前頭皮質の NA 感受性 AC の感受性が阻害されることがわかった。しかも血清リチウム濃度は 0.54 mEq/l とヒトにおける有効治療濃度範囲内を示している。したがって、リチウムの抗うつメカニズムも Sulser らの仮説と符合し他のうつ病治療薬と共通の抗うつメカニズムである可能性が示唆される。

脳部位別リチウム濃度は前頭皮質は 1.18 mEq/kg、海馬は 1.51 mEq/kg と血清濃度の約 2—3 倍の濃度であったが前頭皮質と海馬の

間には有意差はなかった。小澤ら<sup>11)</sup>はリチウム 2.7 mEq/kg/day のラットへの投与実験で、単回投与では最高を示した線条体は最低を示した小脳の約 1.4 倍、反復投与では最高を示した大脳皮質は最低を示した小脳の約 1.8 倍の蓄積があったがそれぞれ有意差はなかったと報告している。しかし光信ら<sup>12)</sup>はリチウム慢性中毒犬を用いた実験で、最高を示した扁桃核は最低を示した橋の約 1.7 倍の蓄積があり脳内分布に有意差があったと報告している。一方 Smith<sup>13)</sup>はリチウムを 60 mEq/kg 含む飼料のラットへの反復投与実験で、最高を示した前頭葉は最低を示した小脳の約 1.5 倍の蓄積があったと報告しているが有意差の有無についてはふれていない。このようにリチウム脳内分布については共通した結果は得られておらず、脳内分布についての明らかな特異性はないものと思われる。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜った渡辺昌祐教授に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 渡辺昌祐：リチウム基礎と臨床。東京、医歯薬出版。1984
- 2) Sulser, F., Vetulani, J. and Mobley, P. L.: Mode of action of antidepressant drugs. *Biochem. Pharmacol.* 27: 257—261, 1978
- 3) 笹野友寿：ドパミン感受性アデニル酸シクラーゼに及ぼすリチウム慢性投与の効果。神経精神薬理 8: 157—164, 1986
- 4) 宇井理生、岡田文彦、佐藤朝一：サイクリックヌクレオチドの体内動態—基礎と臨床—。東京、医歯薬出版。1984
- 5) 野田克巳、笠原操、潮田勇、諸治隆嗣：炭酸リチウムの炎光および原子吸光法による測定法。神経精神薬理 5: 857—861, 1983
- 6) Glowinski, J. and Iversen, L. L.: Regional studies of catecholamines in the rat brain—I. The disposition of [<sup>3</sup>H] norepinephrine, [<sup>3</sup>H] dopamine and [<sup>3</sup>H] DOPA in various regions of the brain. *J. Neurochem.* 13: 655—669, 1966
- 7) Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, R. J.: Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. biol. Chem.* 193: 265—275, 1951
- 8) Schildkraut, J. J.: The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *Am. J. Psychiatry* 122: 509—522, 1965
- 9) Rostoff, B. N. and Davis, J. M.: Effect of iprindole on norepinephrine turn over and transport. *Psychopharmacologia* 40: 53—67, 1974
- 10) Baldessarini, R. J.: The basis for amine hypothesis in affective disorders. *Arch. gen. Psychiatry* 32: 1087—1093, 1975

- 11) 小澤 光, 野津隆司, 相原弘和: ラット脳各部位における lithium の分布と電解質・norepinephrine 代謝に対する作用. 日薬理誌 72: 851—860, 1976
- 12) 光信克甫, 江原 嵩, 渡辺昌祐, 黒田重利, 大下俊則, 長尾卓夫, 末光 茂, 鍋山敏郎, 大月三郎: リチウム慢性中毒犬におけるリチウム分布とインドールアミン代謝について. 脳神経 30: 393—398, 1978
- 13) Smith, D. F.: Lithium, animal behavior and monoamines: Five questions and possible ways of answering them. Acta Pharmacol. Toxicol. 56 (suppl. 7): 198—202, 1985