

躁うつ病の生化学

—受容体への薬理作用からの推論—

川崎医科大学 精神科

笹野 友寿, 渡辺洋一郎, 宮前 文彦
小林建太郎, 山本 博一, 権 成 鉦
森下 茂, 渡辺 昌祐

(昭和60年9月24日受付)

The Biochemistry of Affective Disorders

—A Suggestion from the Pharmacological
Effect on Receptor Bindings of
Pharmaceutical Drugs—

Tomohisa Sasano, Yoichiro Watanabe
Fumihiko Miyamae, Kentaro Kobayashi
Hirokazu Yamamoto, Seigen Gon
Shigeru Morishita and Shosuke Watanabe
Department of Psychiatry, Kawasaki Medical School

(Accepted on September 24, 1985)

躁うつ病に関するアミン仮説と、躁うつ病治療薬の受容体への薬理作用を再検討した。その結果、躁うつ病は **noradrenaline** 受容体, **dopamine** 受容体, **serotonin** 受容体, **adenosine** 受容体など多くの受容体の異常が関与したものであると推論した。

This article reviewed the amine hypothesis of affective disorders and the pharmacological effect on receptors.

Evidence suggested that affective disorders might be correlated with the abnormalities in many receptors such as those of noradrenaline, dopamine, serotonin and adenosine.

Key Words ① Affective disorder ② Receptor

はじめに

躁うつ病の病態に関する生化学的研究は、1950年代後半に三環系抗うつ薬や monoamine

oxidase inhibitor (以下 MAO 阻害薬と略す) に関する臨床報告がなされて以来、飛躍的に進展した。しかし、今日に至ってもなお、明らかな病態メカニズムが解明されていないのが現状

である。

ここでは、受容体への抗うつ薬・抗躁薬の薬理作用から躁うつ病の病態メカニズムを推論するとともに、最近解明されつつある受容体-N蛋白質-adenylate cyclase (以下 AC と略す) 連関からみた抗うつ・賦活作用の検討をおこなってみたい。

1. うつ病の病態メカニズム

モノアミン仮説

1965年, Schildraut¹⁾ はモノアミン仮説を発表した。彼は、モノアミンの欠乏によりうつ病が、そして、過剰により躁病がひきおこされると推論した。

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、特にノルアドレナリン (以下 NA と略す) を増加させる作用を有しており、この仮説によって極めて単純明解に躁うつ病の病態が説明できたかに思われた。

しかし、1974年 Rostoff ら²⁾ は iprindol をはじめとする、三環系抗うつ薬以外の抗うつ薬のなかには NA の代謝回転に対して何の影響も持たないものがあると発表した。また、Baldessarini³⁾ は、抗うつ効果が認められるには、1—4 週間の持続的投与が必要であるのに対して、NA 再取り込み阻害作用はすみやかに認められ、両者の間に時間のずれがあるという矛盾点を指摘した。

モノアミン仮説は、これらの矛盾点を説明しえず、躁うつ病の生化学的研究は、それまでの神経伝達物質の代謝回転の研究から受容体の研究へと焦点を移行させることになった。

5 HT 受容体感受性亢進仮説

1976年、高橋ら⁴⁾ はうつ病におけるセロトニン (以下 5HT と略す) 受容体感受性亢進仮説を発表し、そのなかで、5 HT 放出の低下が受容体の感受性亢進をひきおこし、その結果うつ病が発症すると推論した。

その後、Perautka ら⁵⁾ は、三環系抗うつ薬の amitriptyline, imipramine, desipramine

非三環系抗うつ薬の iprindol および MAO 阻害薬の pargyline 慢性投与で、5HT₂ 受容体数が減少すると発表している。また、堀田ら⁶⁾ は、lithium (以下 Li と略す) 慢性投与で同様の結果を発表している。

これらのことから、うつ病は 5HT 受容体の感受性が亢進した状態であって、その感受性を低下させることが抗うつメカニズムであると推論できる。

NA 受容体感受性亢進仮説

1978年、Sulser ら⁷⁾ は三環系抗うつ薬や、mianserin, iprindol 等の非三環系抗うつ薬や、MAO 阻害薬、さらには電気ショック療法も含めたあらゆるうつ病の治療において、NA 感受性 AC の感受性低下がひきおこされることを発表した。

さらに、この感受性低下がひきおこるには持続的な治療が必要であり、抗うつ効果発現の時期との時間的なずれはないと報告している。

1972年、Ball ら⁸⁾ は人血漿 cyclic AMP (以下 cAMP と略す) を測定することによって Li の AC におよぼす効果を研究し、治療濃度範囲において Li は AC の基礎活性は変化させないが NA 刺激による AC の感受性亢進は阻害する、すなわち Li によって NA 感受性 AC の感受性は低下すると報告している。

同様の結果は、Reches ら⁹⁾ や Geisler ら¹⁰⁾ も発表しており、また、我々のおこなった Li 慢性投与による実験においても同様の結果が得られた (Fig. 1)。

ところで、NA 感受性 AC の感受性低下作用は抗うつ薬と Li では若干の相違がみられる。すなわち、抗うつ薬による感受性低下作用は非可逆性であるが Li によるものは可逆性である (Ebstein ら¹²⁾)。さらに感受性の低下は、抗うつ薬では慢性投与が必要であるのに対して Li では急性投与で出現する (Reches ら⁹⁾) 点である。

これらのことから、うつ病は NA 受容体の感受性が亢進した状態であって、その感受性を低下させることが抗うつメカニズムであると推論できる。

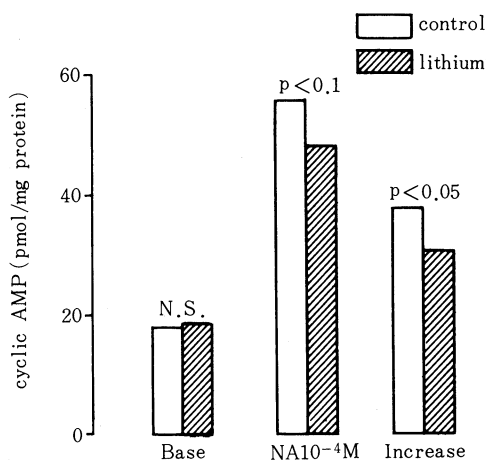


Fig. 1. Cyclic AMP accumulation.

Lithium carbonate was fed to the 4 weeks old Wistar male rat for 5 weeks. Lithium plasma concentration was 0.55 mEq/l.

Frontal cortex slice was incubated for 10 minutes in the Krebs-Ringer phosphate buffer (pH7.4, containing HEPES 10 mM, IBMX 0.5 mM, glucose 11.5 mM, ATP 1 mM, previously saturated with 95% O₂-5% CO₂, in the presence or absence of NA 10⁻⁴M).

2. 躁病の病態メカニズム

Li の AC 基礎活性への作用

躁病に AC 基礎活性が関与するという報告

は少なく結果も一定していない (Table 1).

またこの基礎活性の生化学的意義は不明であり、わずかに Ebstein ら¹³⁾ が全内分泌系の刺激に反応する AC の基礎活性を反映している可能性を示唆しているのみである。しかし、特異的に抗躁作用があるといわれる Li が AC の基礎活性にどのように作用するかは非常に興味もたれる。

Belmaker ら,⁸⁾ Reches ら⁹⁾ および Geisler ら¹⁰⁾ は、Li は AC の基礎活性を変化させないと発表している。また、我々もほぼ同様の結果を得ている。¹¹⁾

一方、Walker¹⁴⁾ や Palmer ら¹⁵⁾ は、Li により AC 基礎活性は低下すると発表している。

また、Ebstein ら¹²⁾ や Schimmer¹⁶⁾ は、Li により AC 基礎活性は亢進すると発表している。

これらの報告のうち脳に関するものを比較検討してみたい (Table 2)。なお、Schimmer らは腫瘍組織を用いており、細胞の分化・増殖の異常が細胞内 cAMP 濃度に及ぼす影響が重大であることから比較には不適切と思われるので除外した。

Ebstein らの報告以外は基礎活性は不変また

Table 1. Effect of lithium on AC basal activity.

| authors | material | | | lithium addition | lithium level (mM) | result |
|--------------|----------|-----------------|------------|------------------|--------------------|--------|
| Belmaker '80 | mania | blood | plasma | oral | 1.0/plasma | → |
| Ebstein '80 | rat | frontal cortex | slice | in vitro | 1.0/buffer | ↑ |
| | | | | oral | 1.7/plasma | ↑ |
| Geisler '72 | rat | kidney | homogenate | oral | 0.7/plasma | → |
| Palmer '72 | rat | brain stem | slice | in vitro | 1.0-50/buffer | → |
| | | hypothalamus | | | | ↓ |
| Reches '78 | marmot | corpus striatum | homogenate | in vitro | 5.0/buffer | → |
| | | frontal cortex | | | | → |
| Shimmer '71 | rat | glial tumor | homogenate | in vitro | 10/buffer | ↑ |
| Walker '74 | rat | corpus striatum | homogenate | in vitro | 0.5/buffer | ↓ |
| | | frontal cortex | | | | ↓ |
| | | hippocampus | | | | ↓ |
| | | brain stem | | | | → |
| | | cerebellum | | | | → |
| Sasano '86 | rat | brain (8 parts) | slice | oral | 0.54/plasma | → |

↑: promote →: unchanged ↓: inhibit

Table 2. Effect of lithium on AC basal activity.

| | Ebstein | Palmer | Reches | Walker | Sasano |
|-----------------|---------|--------|--------|--------|--------|
| frontal cortex | ↑ | | → | ↓ | ↘ |
| corpus striatum | | | → | ↓ | → |
| hippocampus | | | | ↓ | → |
| thalamus | | ↓ | | | → |
| brain stem | | → | | → | → |
| cerebellum | | | | → | ↘ |

↑: promote →: unchanged ↓: inhibit
 ↘: inhibitory trend (p<0.1)

は低下であって、軽度ではあるが Li によって抑制される傾向が認められる。

このことは Li が細胞膜受容体以外すなわち N 蛋白質以降の段階に作用して AC の活性を抑制している可能性を示唆するものであろう。

ところで Ebstein らは唯一基礎活性の亢進を唱えており注目に値する。Li 投与方法, Li 濃度, 組織の性状, 反応溶液の組成等を比較検討

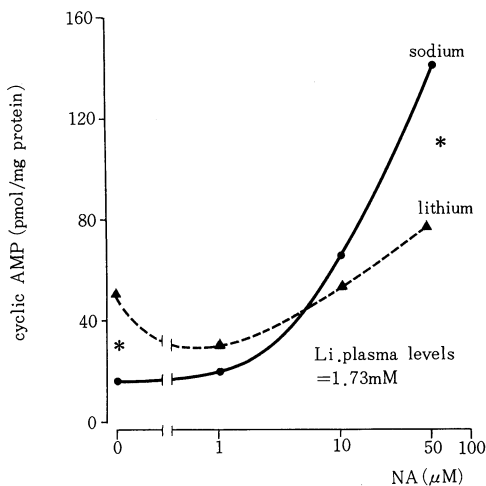


Fig. 2. Cyclic AMP accumulation.
(Ebstein, 1980)

Biphasic effect of 21–28 days of lithium pretreatment in vivo on rat cortical cyclic AMP levels in the presence or absence of NA.

Total cyclic AMP accumulation at zero NA concentration was significantly higher in the LiCl-fed rats. At 50 μM NA the total cyclic AMP accumulation, notwithstanding the higher basal activity included in the total, is significantly reduced.

* p<0.05, n=10, paired t-test.

したが異なった結果を導くべき要素は指摘し得なかった。

Ebstein らの報告では AC 基礎活性と NA 負荷による dose response curve が示されており (Fig. 2), それによると AC 活性は NA が 10⁻⁶M 以下で Li 投与群が対照群より高く 10⁻⁵M 以上

になると対照群が Li 投与群より高い。

この結果からは Li の作用が AC 活性を直接抑制することだけではないと推測せざるを得ない。

小川ら¹⁷⁾ は中枢神経受容体結合に及ぼす陽イオンの効果について Li も含めて発表しているが (Fig. 3), 異なった受容体にはそれぞれ異なった陽イオンが影響を持つことは明らかであるとし, さらに, 神経伝達物質の受容体とは実はイオンの結合部位あるいは作用部位と同一の大分子物質に他ならないという推定も成り立つと述べている。¹⁸⁾

そういった観点からあらためて Figure 2 をみた場合, Li はなんらかの条件のもとでは内活量の弱い β-agonist として作用しているのではないかという推定も成り立つかもしれない。

一方, 宇井ら⁴⁴⁾ は細胞内の cAMP プールにコンパートメントの存在を仮定し, 細胞内では蛋白質などに結合して不活性化状態にある cAMP の存在を推定している。

そういった観点から Figure 2 をみた場合, Li は受容体への作用あるいはその他の作用機序によって細胞内 cAMP の不活性化コンパートメントを増大させる作用を持っている可能性が示唆される。

Li の NA 感受性 AC への作用

岡田ら¹⁹⁾ は, Li を慢性投与すると, ラット大脳皮質の NA 感受性 AC の感受性亢進がみられると発表した。そして, 躁病では NA 受容体の感受性低下が存在し, この感受性の低下を

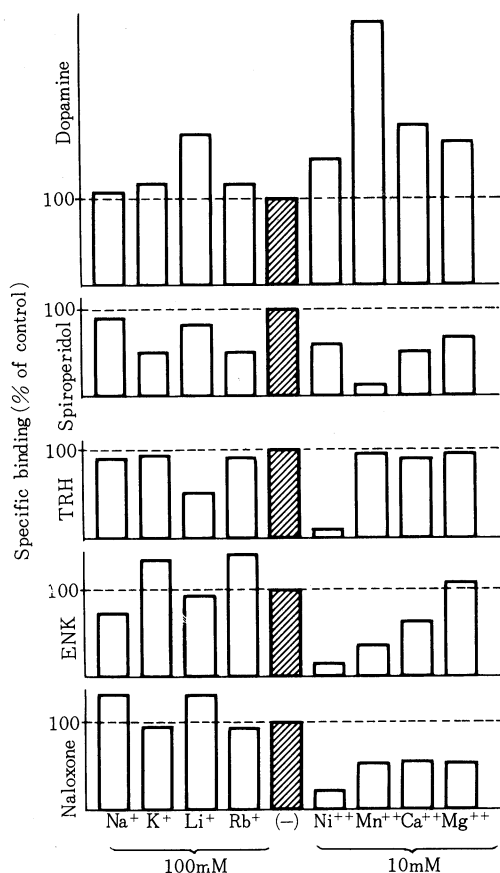


Fig. 3. Effect of cation on receptor binding. (小川, 1980)

正常レベルに回復させることが Li の抗躁作用であると推論している。これは躁病とうつ病が鏡像的現象、つまりプラスとマイナスの関係であると考へた場合において、Sulser ら⁷⁾ の仮説とよく符合する結果である。

しかし、我々のおこなった実験では Li 慢性投与によりラット大脳皮質の NA 感受性 AC の感受性はむしろ低下した (Fig. 1)。また、in vitro での実験でも感受性は低下するという報告が数多くみられる。^{8)~10)}

Li の DA 感受性 AC への作用

Walker¹⁴⁾ は、ドパミン (以下 DA と略す) 感受性 AC に対して Li は影響しないと発表している。

一方、Geisler ら^{20), 21)} や Schorderet²²⁾ は、Li は DA 感受性 AC の感受性を低下させると

発表している。また我々も Li 慢性投与によって嗅球と海馬で感受性が低下するという結果を得ている¹¹⁾ (Fig. 4)。

また Reches ら⁹⁾ は、Li は治療濃度では感受性を亢進させ中毒濃度では感受性を低下させると発表している。

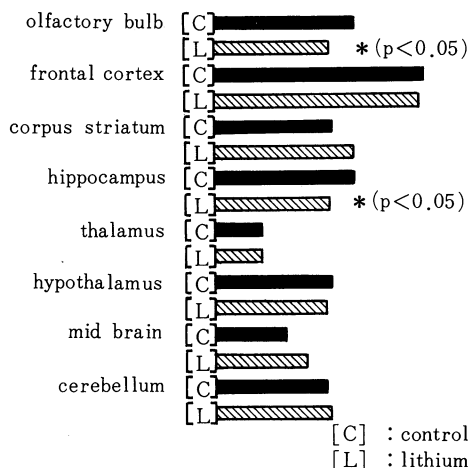


Fig. 4. DA induced cyclic AMP accumulation.

Li のその他の AC への作用

ADH や TSH 感受性 AC の感受性阻害作用が報告されているが、それらの作用は、尿崩症や甲状腺機能低下症といった副作用²³⁾ に関連していると思われる。

Li の受容体への作用

Li の NA 受容体への作用としては、まず、 α_2 受容体に対して Rosenblatt ら²⁴⁾ や Kafka ら²⁵⁾ は数の増加を発表しているが、Treiser ら²⁶⁾ は数は変化しないと発表している。また、 β 受容体に対して Rosenblatt ら²⁴⁾ や Treiser ら²⁶⁾ は数の減少を発表しているが Maggi ら²⁷⁾ は、数は変化しないと発表し、さらに Kafka ら²⁵⁾ は、数は増加すると発表している。

5HT 受容体への作用としては、まず Treiser ら²⁶⁾ は、Li が 5HT₁ 受容体数を減少すると発表している。また、5HT₂ 受容体に対して、Treiser ら²⁸⁾ や堀田ら⁶⁾ は数の減少と親和性の無変化を発表している。さらに、Banay-

Schwarzら²⁹⁾は5HT₂受容体を高親和性成分(以下S₂ highと略す)と低親和性成分(以下S₂ lowと略す)に細分し、S₂ highの数の無変化と親和性の低下およびS₂ lowの数の減少と親和性の無変化を発表している。

DA受容体への作用としては、Pertら³⁰⁾はDA受容体の数の減少の親和性の低下を発表している。しかし、Bunneyら³¹⁾は、数も親和性も無変化であると発表している。

GABA受容体への作用としては、Naggiら²⁷⁾は、GABA highの数と親和性の無変化、および、GABA lowの数の減少と親和性の無変化を発表している。

アセチルコリン(以下AChと略す)受容体への作用としては、Tollefsonら³²⁾はムスカリン様のAChm受容体の数の無変化と親和性の低下を発表している。

ベンゾジアゼピン(以下BDと略す)受容体への作用としては、Hetmarら³⁴⁾は数の減少と親和性の無変化を発表している。

carbamazepineの受容体への作用

Marangosら³³⁾はcarbamazepineは強力なアデノシン(以下Aと略す)受容体阻害作用とBD受容体阻害作用を持っており、そしてA受容体阻害作用こそが抗躁作用であると発表した。

また、Postら³⁵⁾は強力なA受容体阻害作用とBDおよびGABA_B受容体阻害作用を有していると発表している。

zotepineの受容体への作用

Laiら³⁶⁾はzotepineは強力な5HT受容体阻害作用を持っていると発表しているが、大月ら³⁷⁾は5HT受容体をさらに5HT₁と5HT₂に細分し、強力な5HT₁受容体阻害作用がzotepineの特徴であると発表している。

clozapineの受容体への作用

Niemaegersら³⁸⁾やLaiら³⁶⁾はclozapineは強力な5HT受容体阻害作用を持っていると発表している。

一方、大月ら³⁹⁾は強力なACh受容体阻害作

用と5HT受容体阻害作用を有していると発表している。

levomepromazineの受容体への作用

塩見ら⁴⁰⁾はlevomepromazineは強力な α_1 受容体阻害作用と中等度の α_2 、D₂および5HT₂受容体阻害作用を持っていると発表している。

一方、Niemaegersら³⁸⁾はlevomepromazineは強力なヒスタミン(以下Hと略す)受容体阻害作用と5HT受容体阻害作用を有していると発表している。また、中安ら⁴¹⁾も5HT受容体阻害作用がlevomepromazineの特徴であると発表している。

haloperidolの受容体への作用

大月ら³⁹⁾は、haloperidolは他の抗精神病薬と比較してDA受容体阻害作用がより強いと発表している。さらに、塩見ら⁴⁰⁾も強力なD₂受容体阻害作用を持っていると発表している。

thioridazineの受容体への作用

Niemaegersら³⁸⁾はthioridazineは強力な α 受容体阻害作用を持っていると発表している。また、中安ら⁴¹⁾もNA受容体阻害作用が特徴であると発表している。

一方、Laiら³⁶⁾はzotepineとほぼ同程度の強力な5HT受容体阻害作用を有していると発表している。

躁病の病態メカニズムの推論

躁病治療薬の受容体への特徴的作用をまとめてみると(Table 3)、NA受容体へはlevomepromazine、thioridazineおよびLiが、DA受容体へはhaloperidol、levomepromazineおよびLiが、5HT受容体へはzotepine、clozapin、levomepromazine、thioridazineおよびLiが、GABA受容体へはcarbamazepineとLiが、BD受容体へはcarbamazepineとLiが、ACh受容体へはclozapineとLiが、A受容体へはcarbamazepineが、そして、H受容体へはlevomepromazineが強く作用していることがわかった。

しかし、抗うつ薬のように共通した特徴的作用は見出されない。ただし、注目すべきこと

Table 3. Mode of action of antimanic drugs.

| drug \ receptor | NA | 5HT | DA | A | BD | GABA | H | ACh |
|-----------------|-----------------------------------|-------------------|-----------------|---|----|------|---|-----|
| haloperidol | | | ↓D ₂ | | | | | |
| zotepine | | ↓5HT ₁ | | | | | | |
| levomepromazine | ↓α ₁ α ₂ | ↓5HT ₂ | ↓D ₂ | | | | ↓ | |
| clozapine | | ↓ | | | | | | ↓ |
| thioridazine | ↓α | ↓ | | | | | | |
| carbamazepine | | | | ↓ | ↓ | ↓B | | |
| lithium | ↑α ₂ ↑β | ↓5HT ₂ | ↓ | | ↓ | ↓ | | ↓m |

↑: promote ↓: inhibit

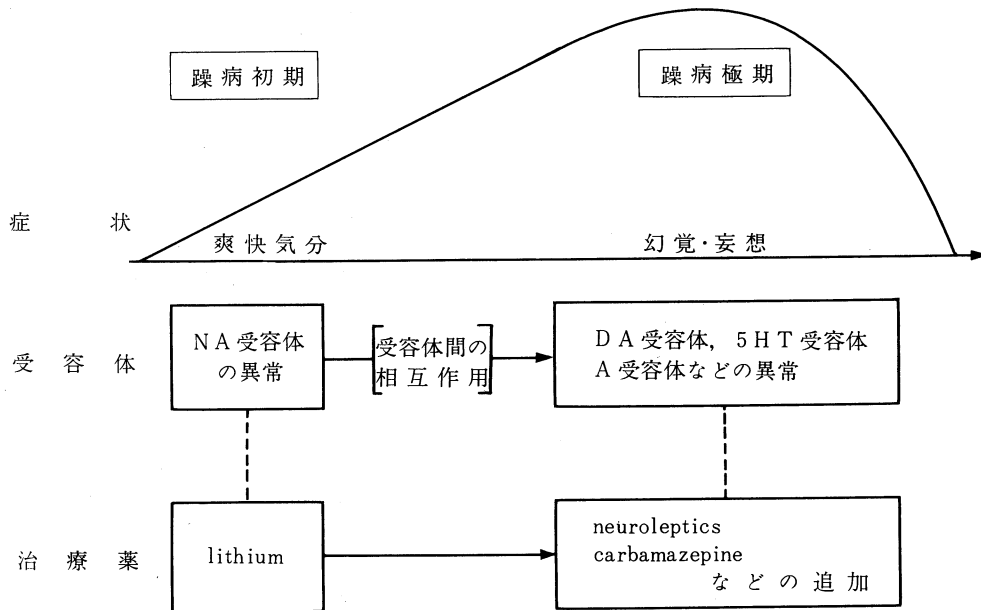


Fig. 5. Mechanism of mania.

は、Li は各種の躁病治療薬の特徴的作用の大部分をカバーしていることである。

これらのことから推察すると、躁病は基本的には NA 受容体の異常から始まり、それは爽快気分や多弁・多動といった躁病の定型的な症状に大きく関係していると思われる。そして、NA 受容体の異常がそれだけにとどまらず、受容体間の相互作用^{42), 43)}により DA 受容体, 5HT 受容体, A 受容体などの異常をひき起こすのであろう。したがって、躁病としては非定型な症状、例えば幻覚・妄想といった分裂病様症状などもこの DA 受容体などの異常から説明可能となろう。

そこで、躁病治療における薬剤の選択としては、軽度で爽快気分、多弁・多動といった症状を呈す場合は Li を中心として投与し、そしてさらに幻覚・妄想といった分裂病様症状など非定型病像を呈す場合には、zotepine をはじめとする抗精神病薬や carbamazepine 等の追加をするという図式 (Fig. 5) が考えられる。これは、実際の薬物投与の状況ともよく一致している。

3. 受容体—N 蛋白質—AC 連関からみた抗うつ・賦活作用の検討

細胞膜受容体と AC 連関の機構については

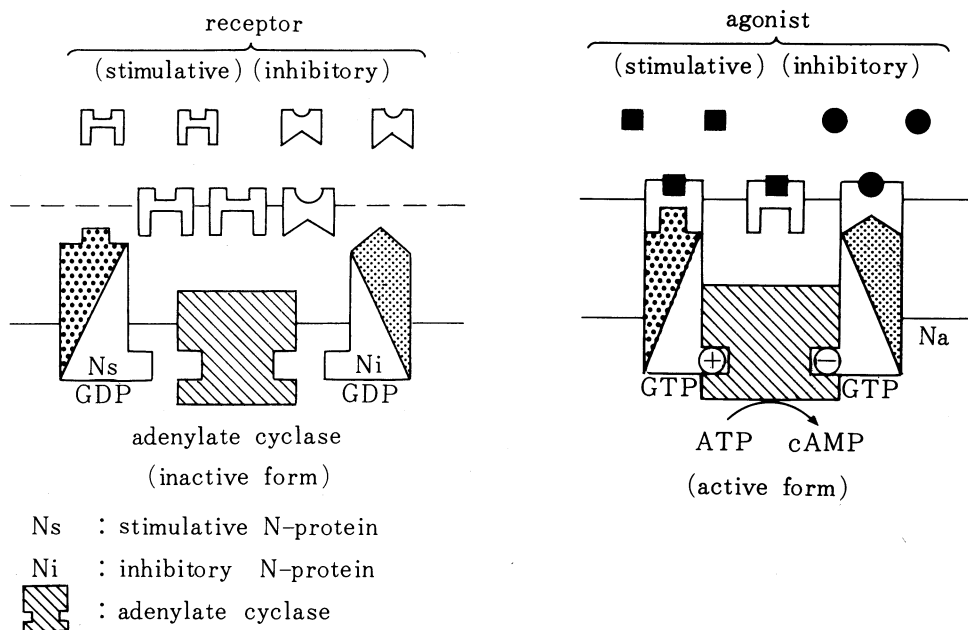


Fig. 6. Complex of receptor-N protein-adenylate cyclase. (宇井, 1984)

宇井ら⁴⁴⁾によって分子レベルでのメカニズムが明らかにされている (Fig. 6). すなわち, 受容体にアゴニストが結合していないときは複合体は形成されなくて GTP 結合蛋白質 (以下 N 蛋白質と略す) 上の調節部位には GDP が結合している. 受容体にアゴニストが結合すると複合体が形成されて, N 蛋白質上の GDP が GTP に置換し, N 蛋白質が活性化される.

そのさい, N 蛋白質が促進性 N 蛋白質 (以下 Ns と略す) の場合は AC を活性化し cAMP 生成が促進され, 抑制性 N 蛋白質 (以下 Ni と略す) の場合は AC を不活性化し cAMP 生成は抑制されることになる. このようにして, cAMP は Rs·Ri 両受容体間の相互作用の結果として細胞内濃度が決定されることになる.

また, N 蛋白質が活性化される機構については, 堅田ら^{45), 46)} は Ns を α_s と $\beta\cdot\gamma$, そして Ni を α_i と $\beta\cdot\gamma$ のサブユニットからなるヘテロオリゴマーとして詳しく発表している (Fig. 7).

現在, cAMP はインスリンをほとんど唯一の例外として大部分のペプチドホルモンの第二次情報伝達因子, すなわち, second messenger

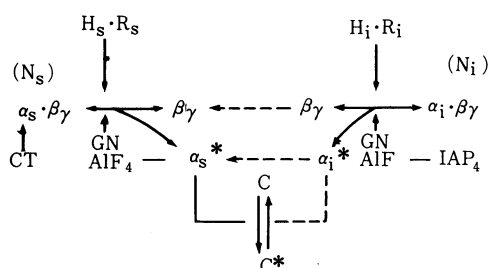


Fig. 7. Regulation model of AC activity. (堅田, 1985)

H: hormone, R: receptor, N: guanine nucleotide-binding regulatory protein, α , β , γ : subunit of N, C: catalyst of adenylate cyclase, CT: cholera toxin, IAP: islet-activating protein, GN: guanine nucleotide analog, AlF_4^- : the presumed active complex of Al^{3+} and F^- , s: stimulative, i: inhibitory, *: active conformation.

と考えられている. この cAMP が, 次の段階として蛋白リン酸化酵素を活性化し, そして, この酵素が細胞内の酵素や構造蛋白質をリン酸化し, 全体としてその細胞の持つ分化機能が発現することになる. Sutherland によって発見された cAMP は, Robinson ら⁴⁷⁾ によって two-messenger 学説として1つのカスケード

システムとして体系づけられている。

NA 受容体の検討

NA 受容体のサブタイプについては、Rs に相当するものが β であり Ri に相当するものが α_2 である。⁴⁴⁾

四環系抗うつ薬 mianserin は NA や 5HT 再取り込み阻害作用を持たない抗うつ薬で、 α_2 受容体を阻害することが特徴として知られている。また、clocapramine や carpipramine は臨床的には賦活作用あるいは脱抑制作用を期待して使用する抗精神病薬であり、欧米では抗うつ薬としての評価を得ている⁵¹⁾ が、やはり、強力な α_2 受容体阻害作用を持っていることが塚本⁵²⁾ によって発表されている。さらに、ある種のうつ病にもちいる levomepromazine も塩見⁴⁰⁾ によって α_2 受容体阻害作用が強いことが発表されている。

mianserin の α_2 受容体阻害作用は前シナプス α_2 受容体に作用し、シナプス間隙に NA 放出の促進をひきおこして抗うつ効果を発揮すると考えられている。⁴⁸⁾ これは Schildkraut のモノアミン仮説¹⁾ を支持するものである。しかし、 α_2 受容体が前シナプスに存在するという仮説が未だに明確にされておらず、むしろ逆に U'Prichard⁴⁹⁾ や長谷川⁵⁰⁾ は、 α_2 受容体は脳皮質においては大部分が後シナプスに存在していると発表している。

このように、 α_2 受容体が後シナプスにあるのであれば、mianserin の抗うつ作用は、後シナプス α_2 受容体—N 蛋白質—AC 連関から考える必要がある。つまり、 α_2 (Ri) 阻害—Ni 不活性化—AC 活性化および cAMP の増加が抗うつ作用に関与している可能性が考えられる。

これは、三環系抗うつ薬急性投与時にもみられるのだが、Sulser⁷⁾ の主張する慢性投与による AC 感受性低下作用が抗うつ効果であるとする仮説と矛盾するため、長谷川⁵⁰⁾ はこの AC 活性化作用は抗うつ効果そのものではなく、遅延効果の起始作用であると解釈している。

DA 受容体の検討

DA 受容体の分類は、最初 Keabian⁵³⁾ が、AC に促進的に共扼しているものを D_1 受容体、共扼していないものを D_2 受容体と分類した。その後、Stoof⁵⁴⁾ は D_2 受容体は AC と抑制的に共扼していると発表した。

さらに、Seeman⁵⁵⁾ は Keabian らの分類に加えてさらに D_3 および D_4 受容体を追加して発表した。

しかし、Creese^{56), 57)} は従来 D_4 と規定されてきたものは D_2 の高親和性状態であり、自己受容体とされてきた D_3 も D_1 の高親和性状態であると発表した。

結局、DA 受容体のサブタイプ分類は D_1 と D_2 の二つのサブタイプに収束した。そして、それぞれに high と low の 2 つの成分が存在している。

D_1 受容体と賦活作用との関連について、新国⁵⁸⁾ は sulpiride をもちいて D_2 受容体をブロックしておいて、 D_1 受容体を選択的に刺激することによって分裂病の陰性症状は改善されたと発表している。

また、Gessa⁵⁹⁾ は、apomorphine 高濃度投与によるラットの活動性亢進状態が、 D_1 選択的阻害薬の SCH 23390 投与によって鎮静・催眠状態に変化したと発表している。

したがって、 D_1 (Rs) 刺激—Ns 活性化—AC 活性化および cAMP の増加と賦活作用の関連が、そして D_1 (Rs) 阻害—Ns 不活性化—AC 不活性化および cAMP の減少と鎮静作用の関連が推測される。

おわりに

受容体からみた躁うつ病の病態メカニズムについて推論してみた。

受容体に関する研究の今後の課題としては、各受容体のサブタイプ分類を明確にすること、各サブタイプ別にそれがいかなる臨床効果を発現させているかを明らかにすることであろう。

文 献

- 1) Schildkraut, J. J.: The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *Am. J. Psychiatry* 122: 509—522, 1965
- 2) Rostoff, B.N. and Davis, J.M.: Effect of iprindole on norepinephrine turnover and transport. *Psychopharmacologia* 40: 53—64, 1974
- 3) Baldessarini, R. J.: The basis for amine hypothesis in affective disorders. *Arch. gen. Psychiatry* 32: 1087—1093, 1975
- 4) 高橋 良, Aprison, M. H., Tachiki, K. H.: うつ病におけるセロトニンレセプターの感受性亢進—仮説. *日臨* 34: 2712—2718, 1976
- 5) Peroutka, S.J. and Snyder, S.H.: Long-term antidepressant treatment decreases spiroperidol-labeled serotonin receptor binding. *Science* 210: 88—92, 1980
- 6) 堀田和泉, 山脇成人: リチウム長期投与後のラット脳セロトニン2レセプターの変化. *神経精神薬理* 7: 121—123, 1985
- 7) Sulser, F. Vetulani, J. and Mobley, P.L.: Mode of action of antidepressant drugs. *Biochem. Pharmacol.* 27: 257—261, 1978
- 8) Belmaker, R. H., Kon, M., Ebstein, R. P. and Dasberg, H.: Partial inhibition by lithium of the epinephrine-stimulated rise in plasma cyclic GMP in humans. *Biol. Psychiatry* 15: 3—8, 1980
- 9) Reches, A., Ebstein, R. P. and Belmaker, R. H.: Differential effect of lithium on noradrenaline- and dopamine-sensitive accumulation of cyclic AMP in guinea pig brain. *Psychopharmacology* 58: 213—216, 1978
- 10) Geisler, A., Wraae, O. and Olesen, O. V.: Adenyl cyclase activity in kidneys of rats with lithium-induced polyuria. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 31: 203—208, 1972
- 11) 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: 印刷中, 1986
- 12) Ebstein, R. P., Hermoni, M. and Belmaker, R. H.: The effect of lithium on noradrenaline-induced cyclic AMP accumulation in rat brain inhibition after chronic treatment and absence of supersensitivity. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 213: 161—167, 1980
- 13) Ebstein, R. P. and Belmaker, R. H.: Lithium and brain adenylate cyclase. *In Lithium/controversies and unresolved issues*, ed. by Cooper, T. B., Gershon, S., Kline, N. S. and Schou, M. Amsterdam, Excerpta Medica. 1979, pp. 703—729
- 14) Walker, J. B.: The effect of lithium on hormone-sensitive adenylate cyclase from various regions of the rat brain. *Biol. Psychiatry* 8: 245—251, 1974
- 15) Palmer, G. C., Robinson, G. A., Manian, A. A. and Sulser, F.: Modification by psychotropic drugs of the cyclic AMP response to norepinephrine in the rat brain in vitro. *Psychopharmacologia* 23: 201—211, 1972
- 16) Schimmer, B. P.: Effects of catecholamines and monovalent cations on adenylate cyclase activity in cultured glial tumor cells. *Biochem. Biophys. Acta* 252: 567—573, 1971
- 17) 小川紀雄, 山脇泰秀, 黒田広生, 大藤 眞: TRH, enkephalin および dopamine の中枢神経受容体. *ホと臨床* 28: 889—897, 1980
- 18) 小川紀雄: 中枢神経系のドパミン受容体. 大阪, 世界保健通信社. 1980
- 19) 岡田文彦, 国忠 聡, 宇井理生: ラット脳スライスのノルアドレナリン感受性アデニレイトサイクレス抑制(増強)を指標とした向精神薬の薬理作用に関する研究. 第一報 炭酸リチウム慢性投与ラットのノルアドレナリンによる cyclic AMP 過剰生成について. *精神薬療基金研究年報* 12: 32—35, 1980
- 20) Geisler, A. and Klysner, R.: Combined effect of lithium and flupenthixol on striatal adeny-

- late cyclase. *Lancet* 1: 430—431, 1977
- 21) Geisler, A. and Klysner, R.: The effect of lithium in vitro and in vivo on dopamine-sensitive adenylate cyclase activity in dopaminergic areas of the rat brain. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 56: 1—5, 1985
 - 22) Schorderet, M.: Pharmacological characterization of the dopamine-mediated accumulation of cyclic AMP in intact retina of rabbit. *Life Sci.* 20: 1741—1748, 1977
 - 23) 渡辺昌祐：リチウム 基礎と臨床. 東京, 医歯薬出版. 1983
 - 24) Rosenblatt, J. E., Pert, A., Layton, B. and Bunney, W. E.: Chronic lithium reduced ³H-spiroperidol binding in rat striatum. *Eur. J. Pharmacol.* 67: 321—322, 1980
 - 25) Kafka, M. S., Wirtz-Justice, A., Naber, D., Marangos, P. J., O'Donohue, T. L. and Wehr, T. A.: Effect of lithium on circadian neurotransmitter receptor rhythms. *Neuropsychobiology* 8: 41—50, 1982
 - 26) Treiser, S. and Keller, K. J.: Lithium effects on adrenergic receptor supersensitivity in rat brain. *Eur. J. Pharmacol.* 58: 85—86, 1979
 - 27) Maggi, A. and Enna, S. J.: Regional alteration in rat brain neurotransmitter systems following chronic lithium treatment. *J. Neurochem.* 34: 888—892, 1980
 - 28) Triser, S., Cascio, C. S., O'Donohue, T. L., Thoa, N. B., Jacobowitz, D. M. and Kellar, K. J.: Lithium increases serotonin release and decrease serotonin receptors in the hippocampus. *Science* 213: 1529—1531, 1981
 - 29) Banay-Schwartz, M., Wajda, I. J., Manigault, I., DeGuzman, T. and Lajtha, A.: Lithium: Effect on [³H] spiperone binding, ionic content, and amino acid levels in the brain of rats. *Neurochem. Res.* 7: 179—189, 1982
 - 30) Pert, A., Rosenblatt, J. E., Civit, C., Pert, C. B. and Bunney, W. E.: Long-term treatment with lithium prevents the development of dopamine receptor supersensitivity. *Science* 201: 171—173, 1978
 - 31) Bunney, W. E. and Garland, B. L.: Possible receptor effects of chronic lithium administration. *Neuropharmacology* 22: 367—372, 1983
 - 32) Tollefson, G. D. and Senogles, S.: A cholinergic role in the mechanism of lithium in mania. *Biol. Psychiatry* 18: 467—479, 1982
 - 33) Marangos, P. L., Post, R. M., Patel, J., Zander, K., Parma, A. and Weiss, S.: Specific and potent interactions of carbamazepine with brain adenosine receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 93: 175—182, 1983
 - 34) Hetmar, O., Nielsen, M. and Braestrup, C.: Decreased number of benzodiazepine receptor in frontal cortex of rat brain following long-term lithium treatment. *J. Neuropsychiat.* 41: 217—221, 1983
 - 35) Post, R. M., Rubinow, D. R. and Uhde, T. W.: Biochemical mechanism of action of carbamazepine in affective illness and epilepsy. *Psychopharmacol. Bull.* 20: 585—589, 1984
 - 36) Lai, H., Carino, M. A. and Horita, A.: Antiserotonin properties of neuroleptic drugs. In *Psychopharmacology and biochemistry of neurotransmitter receptors*, ed. by Yamamura, Olsen and Usdin. North Holland, Elsevier. 1980, pp. 347—353
 - 37) 大月三郎, 原田俊樹：zotepine の抗躁作用について. *臨精神* 14: 309—321, 1985
 - 38) Niemageers, C. J. E. and Janssen, P. A. J.: A systematic study of the pharmacological activities of dopamine antagonists. *Life Sci.* 24: 2201—2216, 1979
 - 39) 大月三郎, 柏原健一：精神分裂病の新しい発展—精神薬理学的観点から—. *神経精神薬理* 5: 301—343, 1983

- 40) 塩見輝雄, 新宅治幸, 高原幸雄, 永業正美, 松下 享: 行動変化と, レセプター結合に対する作用による抗分裂病薬の薬理学特性. 薬理と治療 12: 4419-4441, 1984
- 41) 中安信夫, 平松謙一, 岡崎祐士, 瀬戸口通英, 福田武美, 町山幸輝: 脳内モノアミン作動系への作用比に基づく抗精神病薬の分類. 神経精神薬理 6: 45-51, 1984
- 42) Cote, T. E., Grewe, C. W. and Keabian, J. W.: Stimulation of a D-2 dopamine receptor in the intermediate lobe of the rat pituitary gland decreases the responsiveness of the β -adrenoceptor: Biochemical mechanism. Endocrinology 108: 420-426, 1981
- 43) 河野康子, 野村靖幸, 瀬川富朗: Dopamine によるラット脳シナプス膜 α_2 アドレノセプター数の増加について. 日薬理誌 85: 173-183, 1985
- 44) 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
- 45) 堅田利明, 宇井理生: 細胞膜受容体とアデニル酸シクラーゼの連関(1)—GTP 結合蛋白質の機能を中心に—. 蛋, 核, 酵 30: 209-219, 1985
- 46) 堅田利明, 宇井理生: 細胞膜受容体とアデニル酸シクラーゼの連関(2)—受容体と GTP 結合蛋白質(N)の連関, 細菌毒素による(N)のADP-リボシル化を中心に—. 蛋, 核, 酵 30: 303-313, 1985
- 47) Robinson, G. A., Buther, R. W. and Sutherland, E. W.: Cyclic AMP. New York, Academic Press. 1971
- 48) Baumann, P. A. and Maitre, L.: Blockade of presynaptic α -receptors and of amine uptake in the rat brain by the antidepressant mianserine. Naunyn-Schmiedeb. Arch. Pharmacol. 300: 31-37, 1977
- 49) U'Prichard, D. C., Reisine, T. D., Mason, S. T., Fibiger, H. C. and Yamamura, H. I.: Modulation of rat brain α - and β -adrenergic receptor populations by lesion of the dorsal noradrenergic bundle. Brain Res. 187: 143-154, 1980
- 50) 長谷川和夫: 三環系抗うつ剤および抗精神病薬のラット脳モノアミン受容体に対する作用について. 昭和56年度科学研究費補助金(一般研究B)研究成果報告書: 1-18, 1983
- 51) Shopsin, B., Cassano, G. B. and Conti, L.: An overview of new "second generation" antidepressant compounds: Neurochemical, behavioural, and clinical perspectives, ed. by Enna, S. J., Malic, J. B. and Richerson, E. New York, Raven Press. 1981, pp. 219-251
- 52) 塚本 徹: 中枢 α_2 受容体に対する Two-Step Reaction モデルの適用と抗精神病薬, 抗うつ薬の使用. 神経精神薬理 5: 815-829, 1983
- 53) Keabian, J. W. and Calne, D. B.: Multiple receptors for dopamine. Nature 277: 93-96, 1979
- 54) Stoot, J. C. and Keabian, J. W.: Opposing roles for D-1 and D-2 dopamine receptors in efflux of cyclic AMP from rat neostriatum. Nature 294: 366-368, 1981
- 55) Seeman, P.: Brain dopamine receptors. Pharmacol. Rev. 32: 229-313, 1981
- 56) Creese, I. and Leff, S. E.: Dopamine receptors: A classification. J. clin. Psychopharmacol. 2: 329-335, 1982
- 57) Creese, I., Sibley, D. R. and Leff, S. E.: Agonist interactions with dopamine receptors: Focus on radioligand-binding studies. Fed. Proc. 43: 2779-2784, 1984
- 58) 新国 茂, 熊代 永, 金子元久, 星野仁彦, 沼田吉彦, 橋 隆一, 渡辺 厚, 山本俊昭, 馬目太永, 大野芳義: 精神分裂病における dopamine D_1 receptor の役割. —慢性分裂病に対する sulpiride 単独投与と sulpiride, L-DOPA 併用投与の効果—. 精神薬療基金研究年報 14: 95-104, 1983
- 59) Gessa, G. L., Porceddu, M. L., Collu, M., Mereu, G., Serra, M., Ongini, E. and Biggio, G.: Sedation and sleep induced by high doses of apomorphine after blockade of D-1 receptors by SCH 23390. Eur. J. Pharmacol. 109: 269-274, 1985