

- 62: 865, 1958.
- 3) Kriss, J.P.: J. Clin. Endocrinol. Metab., 24: 1005, 1964.
- 4) 長瀧重信, 和泉元衛: 日本内分泌会誌, 63: 1527, 1987.
- 5) Rotella, C.M. et al.: Acta Endocrinol. (Copenh), 281: 344, 1987.
- 6) Tao, T.W. et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab., 63: 577, 1986.
- 7) 猪股弘明, 他: 日本小児会誌, 91: 3516, 1987.
- 8) 笠木寛治, 他: ホルモンと臨床, 35: 71, 1987.
- 9) Orgiazzi, J.: J. Clin. Endocrinol. Metab., 42: 341, 1976.

司会 どうもありがとうございました。それでは、只今の御発表に関する discussion をお願いします。

永井 橋本病と Basedow 氏病について（音声記録無し）

高沢 橋本病と Basedow 氏病の境界は、このレセプター抗体を含めまして、すべての検査できれいに分けることはできません。従って、一部の研究者では、単に表現型が違うだけで、同一疾患ではないかと言っている人もいます。

司会 それでは次の演題に移ります。次の演題は「モノアミンレセプターと精神病」です。精神科学教室、富樫先生、どうぞ。

5) モノアミンレセプターと機能精神病

新潟大学医学部精神医学教室（主任：飯田 真教授）

富 樫 俊 二

Monoamine receptors and functional psychosis

Shunji TOGASHI

Department of psychiatry, Niigata University School of Medicine

(Director: Prof. Shin IIDA)

Several lines of evidence link the dopaminergic neurotransmitter system to schizophrenia. The antipsychotic action of neuroleptic drugs is correlated well with the blockade of D₂ dopamine receptors. Amphetamines, which elevate synaptic dopamine levels, can induce psychotic states resembling schizophrenia. Increased numbers of D₂ dopamine receptors have been reported in vitro radioreceptor assay in postmortem studies and in vivo PET studies of the brains of schizophrenic patients. But, in some studies, these increases were attributed to prior neuroleptic treatment of the patient, while in other PET study increases were not found in schizophrenic patients. Hence, interpretation of the elevation in dopamine receptor of schizophrenia has remained controversial.

Animal studies have shown that all effective antidepressant treatment act to

Reprint requests to: Shunji TOGASHI,
Department of Psychiatry, Niigata
University School of Medicine
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部精神医学教室
富 樫 俊 二

decrease NE-stimulated c-AMP accumulation in the brain. This finding was followed by reports showing that treatment with antidepressant drugs for several days reduced the density of both beta-adrenergic receptor and serotonin₂ receptor in rat cerebral cortex. The chronological parallel between such phenomenon and the clinical efficacy of these drugs suggests that the changes of the function of beta-receptor and serotonin₂ receptor may underlie in the pathogenesis of affective disorders.

In this review, I summarized the recent investigations concerning the monoamine receptors and functional psychosis.

Key words: monoamine receptor, schizophrenia, depression

モノアミンレセプター, 精神分裂病, うつ病

1. はじめに

精神分裂病や躁うつ病などの機能精神病は精神医学において最も重要な疾患であるにもかかわらず、依然としてそれらの原因は不明である。しかし最近の十数年間は、神経科学の著しい進歩に支えられ、精神医学の領域でも生化学的研究が活発に展開されている。

ここでは、精神分裂病及び躁うつ病にモノアミンレセプターがどのように関与しているかを概観してみたい。

2. 精神分裂病とドパミンレセプター

精神分裂病のドパミン過剰仮説が提唱されている背景には、(1) 抗精神病薬に共通した薬理作用がドパミン D₂ 受容体遮断であり、抗精神病薬の臨床上の力価が、D₂ 受容体を遮断する IC₅₀ 値と相関すること¹⁾、(2) アンフェタミンなどの覚醒剤の常用で、妄想型分裂病に酷似した症状が惹起されること、などがあげられる。これらのことから、精神分裂病においては、ドパミン代謝が亢進し、D₂ 受容体活性も増加した状態にあって、抗精神病薬の奏功機転は D₂ 受容体を遮断することにあると推論された。

しかし、精神分裂病患者について直接にドパミン過剰仮説を検証することは難しい。以前より脳脊髄液中の各種神経伝達物質および代謝産物が繰り返し測定されたが、結果は抗精神病薬服薬早期にドパミン代謝産物が増加すること以外に明確な異常所見は見い出されなかった。

死後脳研究においても、欧米では多数の報告があるが、結論を得るに至っていない。しかし、それらの中で最も一致した成績は尾状核と被殻における D₂ 受容体数の増加である。Cross ら²⁾ は、服薬群のみならず非服薬群でも D₂ 受容体数が基底核で増加していたとし、黒質でも同様の報告が Owen ら³⁾ によってなされている。しかし、Mackay ら⁴⁾ は、線条体と側坐核におけるド

パミン受容体 (D₂) の増加は、服薬群のみに見られ、非服薬群にはないとしており、D₂ 受容体の増加が分裂病本来の変化なのかそれとも抗精神病薬の服用によるものか、議論のあるところである。

最近、D₁ 受容体についても関心が高まってきている。ドパミン作動薬によって刺激される adenylate cyclase (AC) 活性が分裂病死後脳の尾状核と側坐核で増加している⁵⁾ という報告もあるが、選択的な D₁ 拮抗薬である [³H] SCH 23390 による結合実験では、D₁ 受容体数は不変⁶⁾ または減少⁷⁾ していると報告されていて一致していない。今後、D₁ 受容体をめぐる報告も増えてくるかも知れない。

一方、前シナプス側の変化として、融ら⁸⁾ はドパミン合成の律速酵素であるチロシン水酸化酵素活性が分裂病死後脳の尾状核、被殻、黒質、視床下部で有意に高く、特に遺伝負因の高い症例で著明に高値であったと報告している。ドパミン再取り込み部位を認識する [³H]-GBR 12935 の特異的結合数が被殻で増加し⁹⁾、[³H]-dopamine の再取り込み実験で、Km, Vmax 共に尾状核、側坐核で増加している¹⁰⁾ ことも最近報告されており、前シナプス例の変化も考慮する必要がある。

ここ数年、positron emission tomography (PET) を用い、in vivo で受容体の画像解析が可能になってきた。⁷⁷Br-spiperone を用いた Crawley らの報告¹¹⁾、あるいは ¹¹C-N-methyl-spiperone を用いた Wong らの報告¹²⁾ (図 1) では、分裂病者の尾状核で D₂ 受容体数が増加 (前者が11%, 後者が2.5倍) しているとしており、これは服薬群でも非服薬群でも変わらないとしている。しかし、Farde ら¹³⁾ は、D₂ 受容体に特異的なリガンドである ¹¹C-raclopride を用いた研究では、非服薬群分裂病患者の基底核における D₂ 受容体の増

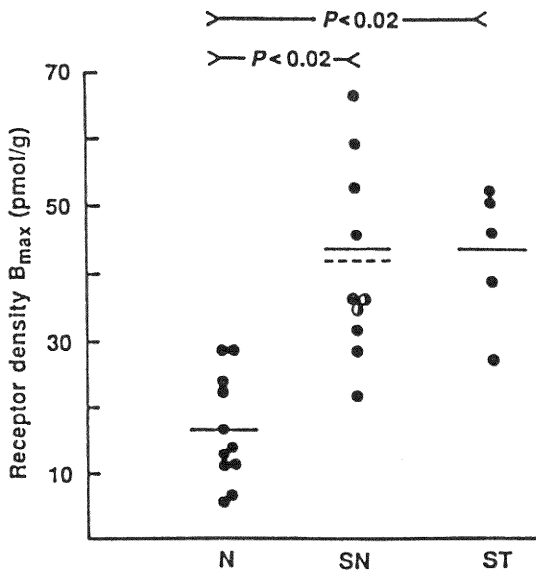


図 1 PET によって得られた精神分裂病者の尾状核における dopamine D₂ 受容体の結合総数

N: 正常者, SN: 精神分裂病未治療者, ST: 精神分裂病治療者

加はみられなかったとしている。

PET による受容体研究は始まったばかりなので今後の推移に興味をもたれる。

以上のように精神分裂病においてはドパミンレセプターをめぐる膨大な研究がなされてきているが、病因は依然として不明である。今後もドパミンを中心として他のモノアミン、アミノ酸、神経ペプチドの研究、更には形態学的研究、PET など、多角的な検討が展開されていくものと思われる。

3. 躁うつ病とモノアミンレセプター

躁うつ病においては、単純なモノアミンの増減だけを問題にする研究方法は、体液研究の成果の不一致などにより既に限界であり、受容体の感受性変化を取り上げていく動向にある。抗うつ薬による抗うつ効果は、その急性薬理作用であるモノアミンの再取り込み阻害だけでは説明出来ないとされ、抗うつ薬の連続投与によるモノアミン受容体の変化を抗うつ効果と結びつけて考えられるようになってきた。

抗うつ薬の反復投与によって、ラット脳内ノルアドレナリン感受性 C-AMP 産生能が低下することは Vetulani & Sulser によって最初に示され¹⁴⁾、引き続き β -アドレナリン受容体数も同様に減少することが明らかにされ

た¹⁵⁾。その後多くの研究者によってこれらの所見が確認されている。大部分の三環系抗うつ薬の連続投与は一週間目頃から β 受容体数を減少させ、中断すると 4 日目頃から元の数に戻る。これらの現象は臨床的な抗うつ効果の発現時期と一致し、また中断により数日後にうつ状態が再現するという臨床的経験と一致する。

一方、セロトニン (5-HT)₂ 受容体の方も抗うつ薬の反復投与によって数が減少したり¹⁶⁾、5-HT 刺激性イノシトールリン脂質代謝を抑制する¹⁷⁾と報告され、これらの効果も抗うつ薬に特異的な変化であると考えられ、抗うつ効果に関連するとされた。しかし、5-HT 再取り込み阻害薬や MAO 阻害薬の反復投与は 5-HT₂ 受容体数を変化させない¹⁸⁾という報告や、一部の抗精神病薬も 5-HT₂ 受容体数を減少させる¹⁹⁾などの報告もあって、抗うつ薬の作用機序と 5-HT₂ 受容体数の減少との関連を疑問視する意見もある。

抗うつ薬の連続投与による β 受容体数減少のメカニズムについては、シナプス間隙のノルエピネフリンが持続的に増加した結果、 β 受容体の down regulation が生じるとの考え方が一般的であった。しかし、前シナプスからの影響のない培養細胞でも抗うつ薬により β 受容体数が減少したり²⁰⁾、抗うつ薬による β 受容体数減少の前に β 受容体と GTP 結合蛋白との間に解離が生じ、AC 活性が低下する²¹⁾という報告もあって、従来の考え方だけでは説明出来なくなってきた。この点については現在、他の受容体、特に α_2 、5-HT₂ レセプターを介するメカニズム、および抗うつ薬の β 受容体や GTP 結合蛋白への直接作用の両方の可能性があり検討されている。今後はこの領域が抗うつ薬の作用機序と関連して重要になってくるであろう。

β 受容体及び 5-HT₂ 受容体によって伝達される効果と精神症状との関連を明確に示した報告はないが、最近 Duncan ら²²⁾は強制水泳とイミプラミン投与を 3 日間続けるとラット脳内 β 受容体数が低下し、強制水泳時の行動が再賦活されることを示した。このことは、抗うつ薬の連続投与によって危機的な状況から逃れようとする行動が賦活され、その背景に β 受容体数の低下が関連していることを示唆している。抗うつ薬の作用機序からすると、うつ病者では β 受容体及び 5-HT₂ 受容体数が増加していることが予想されるが、Mann ら²³⁾は、うつ病を含む自殺者脳の大脳皮質で β 受容体数が 78% も増加していたと報告している。(図 2) 一方、5-HT₂ 受容体については増加²³⁾しているという報告と、増加していない²⁴⁾という報告があり一致していない。

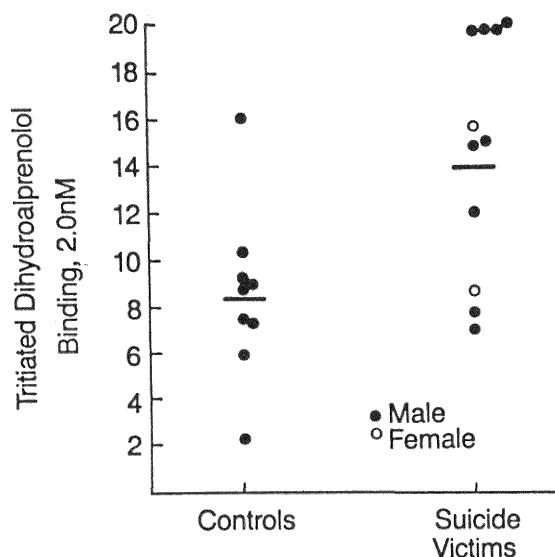


図2 自殺者死後脳の β -adrenergic receptor (frontal cortex)

躁うつ病患者において、PET でレセプターを *in vivo* の状態で見たという報告は現在までないが、それが可能となれば精神症状と関連させて受容体の動きを追える可能性もあろう。

参考文献

- Seeman, P.: Brain dopamine receptors. *Pharmacological reviews*, 32: 229~313, 1981.
- Cross, A.J., Crow, T.J. and Owen, F.: ^3H -Flupenthixol binding in postmortem brains of schizophrenics: Evidence for a selective increase in dopamine D_2 receptors. *Psychopharmacol.*, 74: 122~124, 1981.
- Owen, R., Owen, F., Poulter, M. and Crow, T.J.: Dopamine D_2 receptors in substantia nigra in schizophrenia. *Brain Res.*, 299: 152~154, 1984.
- Mackay, A.V.P., Iversen, L.L., Rossor, M., Spokes, E., Bird, E., Arvegui, A., Creese, I. and Snyder, S.H.: Increased brain dopamine and dopamine receptors in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiat.*, 39: 991~997, 1982.
- Memo, M., Kleinman, J.E. and Haubauer, I.: Coupling of dopamine D_1 recognition sites with adenylate cyclase in nuclei accumbens and caudatus of schizophrenia. *Science*, 221: 1304~1307, 1983.
- Pimoule, C., Schoemaker, H., Reynolds, G.P. and Langer, S.Z.: ^3H -SCH 23390 labeled D_1 dopamine receptors and unchanged in schizophrenia and parkinson's disease. *Eur. J. Pharmacol.*, 114: 235~237, 1985.
- Hess, E.J., Bracha, H.S., Kleinmann, J.E. and Creese, I.: Dopamine receptor subtype imbalance in schizophrenia. *Life Sci.*, 40: 1487~1497, 1987.
- Toru, M., Nishikawa, T., Matage, N. and Takashima, M.: Dopamine metabolism increases postmortem schizophrenic basal ganglia. *J. Neural Transm.*, 54: 181~191, 1982.
- 融 道男, 清水浩光, 畑 典男: 慢性分裂病死後脳の dopamine 取り込み部位について厚生省神経疾患研究委託費研究; 精神分裂の生物学的研究, 特に慢性化の機構に関する研究, 昭和61年度研究報告書, P. 53~61, 1987.
- Haberland, H. and Hetey, L.: Studies in postmortem dopamine uptake II. Alterations of synaptosomal catecholamine uptake in postmortem brain regions in schizophrenia. *J. Neural Transm.*, 68: 303~ , 1987.
- Crawley, J.C.W., Crow, T.J., Johnstone, E.C., Oldland, S.R., Owen, F., Owens, D.G.C., Poulter, M., Smith, T., Veall, N. and Zanelli, G.D.: Dopamine receptors in schizophrenia studied *in vitro*. *Lancet* II: 224~225, 1986.
- Wong, D.F., Wagner, H.N. Jr., Tune, L.E., Dannals, R.F., Pearson, G.D., Links, J.M., Tamminga, C.A., Broussolle, E.P., Ravert, H.T., William, J.A., Toung, J.K.T., Malat, J., William, J.A., O'Tuama, L.A., Snyder, S.H., Luvar, M.J. and Gjedede, A.: Positron emission tomography reveals elevated D_2 dopamine receptors in drug-naïve schizophrenics. *Science*, 234: 1558~1563, 1986.
- Farde, L., Wiesel, F.A., Hall, H., Halldin, C., Elander, S.S. and Sedvall, G.: No D_2 receptor increase in PET study of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiat.*, 44: 671, 1987.

- 14) Vetulani, J. and Sulser, F.: Action of various antidepressant treatments reduces reactivity of noradrenergic cyclic AMP generating system in limbic forebrain. *Nature*, 257: 495~496, 1975.
 - 15) Banerjee, S.P., Kung, L.S., Riggi, S.J. and Chanda, S.K.: Development of β -adrenergic receptor subsensitivity by antidepressants. *Nature*, 268: 455~456, 1977.
 - 16) Peroutka, S.J. and Snyder, S.H.: Long-term antidepressant treatment decreases psiroperidol-labelled serotonin receptor binding *Science*, 210: 88~90, 1980.
 - 17) Kendall, D.A. and Nahorski, S.R.: 5-HT stimulated inositol phospholipid hydrolysis in rat cerebral cortex slice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 233: 473~479, 1985.
 - 18) Hall, H. and Wedel, I.: The effects of manipulation of presynaptic 5-HT nerve terminals on postsynaptic 5-HT₁ and 5-HT₂ binding sites of rat brain. *J. Neural Transm.*, 64: 129~143, 1985.
 - 19) Mikuni, M. and Meltzer, H.Y.: Reduction of serotonin-2 receptors in the cerebral cortex after subchronic administration of imipramine, chlorpromazine and the combination thereof. *Life Sci.*, 34: 87~92, 1984.
 - 20) 渡辺義文, 樋口照彦, 山崎 潤, 守屋朝夫, 山内俊雄: C₆細胞における抗うつ薬の直接作用の検討. 精神薬療基金研究年報, 18: 137~143, 1987.
 - 21) Okada, F., Tokumitsu, Y. and Vi, M.: Desensitization of β -adrenergic receptor coupled adenylate cyclase in cerebral cortex after in vivo treatment of rats with desipramine. *J. Neurochem.*, 47: 454~459, 1986.
 - 22) Duncan, R.S., Strada, S.J. and Enna, S.J.: Effect of imipramine and adrenocorticotropin administration on the rat brain norepinephrine coupled cyclic nucleotide generating system: Alteration in alpha and beta adrenergic component. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 234: 409~414, 1985.
 - 23) Mann, J.J., Stanley, M., McBride, A. and McEwen, B.S.: Increased serotonin-2 and β -adrenergic receptor binding in the frontal cortices of suicide victims. *Arch. Gen. Psychiat.*, 43: 954~959, 1986.
 - 24) Cheetham, S.C., Crompton, M.R., Katona, C.L.E. and Horton R.W.: Brain 5-HT₂ receptor binding sites in depressed suicide victims. *Brain Res.*, 443: 272~280, 1988.
- 司会 どうもありがとうございました。それでは、只今の発表に直接関係のある御質問をお受けします。……。
- 分裂病について先生は、ドーパミン過剰と言われましたけれども、ドーパミンの量としてはあまり変わらないということのようです。そうすると。
- 富樫 量も変わらないし、特に代謝回転が増えているって訳でもありません。現在までのデータではですね。でも、そういう風なデータはあることはあるんです。例えば律速酵素であります tyrosine hydroxylase が、あのデータにもありましたけれども、増えている。更にはアンフェタミンを動物実験でやったような場合ですね、代謝回転が増えてくるとか、そういう報告もあることはあるんですね。
- 司会 レセプターの異常でプレとポストのどちらが重要と考えられているのですか。レセプターが増えているデータを今日、先生は出されましたが、但し、それは up-regulation かもしれないと言われましたけれども。
- 富樫 全くわかんないと言った方が現状を反映しているんじゃないでしょうか。
- 司会 何か他にございますでしょうか。特にないようでしたら、それでは次の演題に移りたいと思います。どうもありがとうございました。第6席は「性ホルモンレセプターと癌のホルモン療法」ということで、少し今までの話と違うかと思いますが、続けてお願いしたいと思います。では国立がんセンターの安達先生。