

主 論 文

①

中枢神経系におけるカテコラミン系
に及ぼすニコチンとニコチン性アセ
チルコリン受容体の役割

新潟大学脳研究所神経内科学教室

(主任：宮武 正教授)

石川 厚

Effects in central catecholamine system by nicotine and
nicotinic acetylcholine receptor

Atsushi Ishikawa

Department of Neurology, Brain Research Institute,
Niigata University
(Director. Prof. Tadashi Miyatake)

We observed the efficacy of cigarette smoking on familial juvenile parkinsonian patients, and considered this efficacy to nicotinic action in the CNS

We tried to confirm the nicotinic function in the rat striatum by means of in vivo microdialysis method, and examined the changes of ^3H -nicotine bindings of model rats having lesion of unilateral substantianigra following 6-OHDA injection using the method of macroautoradiography.

As a result, DOPAC and HVA values following systemic nicotine injection were elevated statistically comparing to the injection of saline, and radioactivities of ^3H -nicotine of lesioned side in striatum, accumbens nucleus, olfactory tubercle were decreased statistically comparing to that of non-lesioned side.

From these results nicotine and nicotinic acetylcholine receptor are supposed to be closely related to the catecholamine system in the CNS.

Key works: nicotine, nicotinic acetylcholine receptor, catecholamine, microdialysis, autoradiography

ニコチン、ニコチン性アセチルコリン受容体、カテコラミン
マイクロダイアリシス、オートラジオグラフィー

Reprint requests to: Atsushi Ishikawa, Department of Neurology
Brain Research Institute, Niigata University,
Asahimachi 1, Niigata City, 951 JAPAN

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学脳研究所神経内科 石川 厚

1. はじめに

中枢神経系における細胞間の情報伝達はアミン類、アミノ酸類、ペプチド、ホルモンやアセチルコリン (ACh) などの神経伝達物質と、その情報を受け取る受容体によって司られ、促進効果と抑制効果が絡み合っ て複雑な機能を統合している。

ACh はその中で、古くから代表的な神経伝達物質として捉えられ、末梢神経系では、その受容体の機能とともに詳細に研究されている。

一方、中枢神経系における ACh や ACh 受容体 (AChR) の機能は未だ不明な点が多く、ムスカリン性 AChR (mAChR) よりも数の少ないニコチン性 AChR (nAChR) では更にその知見に乏しいのが現状である。

ニコチンによる中枢神経症状に対する影響として、種々の神経症状に対する効果がみられる中で、喫煙経験者にパーキンソン病の発症が少ないことが疫学的に報告され、¹ また

著者らは若年性パーキンソニズム患者において、喫煙によりパーキンソン症状の改善を認めた。²

これらのことから、神経伝達物質としてのニコチンとnAChRの中樞神経系におけるカテコラミン(CA)系との関連が示唆された。そこでラットを用いたmicrodialysis法により、ニコチンによる線条体のCA系の変動をin vivoでかつ経時的に観察し、一方、ラットの一側黒質破壊によるnAChRに対する影響をマクロオートラジオグラフィーを用いて形態学的に定量することにより、中樞神経系におけるニコチン及びnAChRとCA系の関連を検討した。

2. in vivo microdialysis法を用いたニコチンによるラット線条体のカテコラミン、インドールアミンに対する影響

① 方法

動物は180-320gのWistar系雄性ラットを用

いた。45 mg/kgのネンブタールを腹腔内投与し、脳定位固定装置 (Narishige) に固定した。頭皮を切開し頭蓋骨を露出させ、Paxinos & Watsonの脳アトラスに従い、正中より2.5 mm右側、Bregmaより0.5 mm前方の位置に電動ドリルで穿孔した。ガイドカニューラをその先端が頭蓋骨から4.2 mmになるように垂直に線条体内に刺入し歯科用セメントで固定した。内筒を抜き、代わりに先端3 mmが透析膜で被われたプローブを挿入し、一端からmicroinjection pump (Carnegie Medicin CMA/100) により2 μ l/minの速さでリングル液を送液し、他端から排液した。ラットが覚醒した後四肢を拘束し、最低1時間プローブ内に灌流を続けた。サンプルチューブに安定化剤として0.1 M 過塩素酸10 μ l、内部標準物質としてdihydroxybenzylamine (DHBA) 10 μ l (2000 pg)を加え、20分ごとに検体を採取した。連続3検体の値が安定した時点で、ニコチン0.5 mg/kg (0.04% 溶液) をラットの背部に皮

下注し、その後3時間、同様に20分ずつ採液した。検体は速やかに -20°C に凍結保存した。ニコチンの作用を抑制する目的で、ニコチン投与1時間前に末梢性ACh阻害剤である hexamethonium 10 mg/kg を、30分前に中枢性ACh阻害剤である mecamlamine 5 mg/kg をそれぞれ別に腹腔内に前投与した。対照として生理食塩水をニコチンと同量皮下注した。プローブは実験終了後一旦抜去し、ラットは四肢の拘束を解きケージに戻した。同一ラットを日を改めて平均3-4日間（最長5日）同様の方法で実験に供用した。実験終了後は開頭し脳内のプローブ刺入部位を確かめた。

検体の分析は電気化学検出器付高速液体クロマトグラフィー（HPLC・ECD）（BAS LC-304）にてDOPAC, DA, HVA, 5HIAAを分析し定量した（島津CR 2A）。移動相は 0.15 M クエン酸、 $50\text{ }\mu\text{M}$ EDTA, $325\text{ }\mu\text{M}$ Sodium octyl sulfate, $500\text{ }\mu\text{M}$ トリエチルアミン、 4.5% アセトニトリルを加え、PHを2.92に調整し

た。カラムはBiophase ODS $5\mu\text{m}$, $250\text{ mm} \times 4.6\text{ mm}$ 、電極はグラッシーカーボン電極を用い、HPLCの条件は電圧 800 mV 、流速 1.0 ml/min とした。

② 結果

ラットはプローブ挿入後最長5日目まで透析を行ったが、図1に示すように、ニコチンを投与する前の基礎値において、DOPAC値を例にとると日を追って活性値が減少した。HVAもDOPACと同様の変動を示したがDAと5HIAAは一定した傾向を示さなかった。しかしニコチン投与後の値の変動パターンは実験に用いた5日目までの範囲では、経過日数による明らかな相違はみられなかった。

HPLCにおいてDOPAC, DA, HVA, 5HIAA及び内標として用いたDHBAの標品による検量線は、透析により得られる濃度内の 20 pg までの範囲で図2のような相関がみられた。

microdialysisの結果は、ニコチン投与後DOPACは徐々に上昇し、100分後に最高値

122.05 \pm 22.22%をとり、その後徐々に低下し180分後に107.04 \pm 21.79%となった。生食投与100分後の値は100.51 \pm 12.25%であった。hexamethonium前処置後、ニコチンにより同様にDOPACの上昇がみられた(100分後134.99 \pm 24.54%)が、mecamylamine前処置後のニコチン投与でDOPACは逆に減少した(100分後88.99 \pm 5.51%, $p < 0.01$)(図3a)。HVAもニコチン投与後100分で125.74 \pm 23.48%となり、生食投与後の値108.35 \pm 12.71%に比べ有意に高値を示した($p < 0.05$)。hexamethonium, mecamylamineに対する変動もDOPACと同様であった(図3、b)。5HIAAは測定値のばらつきが大きかったものの同様の傾向がみられたが、DAはニコチン投与による変動がみられなかった(表1)。

3. マクロオートラジオグラフィーを用いた一側黒質破壊によるラット中枢性ニコチン性アセチルコリン受容体及びムスカリン性アセ

チルコリン受容体の変化

① 方法

動物はWistar系雄性ラット(200-220 g)を用いた。ラットを8%抱水クロラル(350 mg/kg)腹腔内投与で麻酔し、脳定位固定装置(Narishige)に固定し、Paxinos & Watsonのアトラスに従い、右側黒質(Bregmaの後方5.1-5.3 mm、正中から側方1.7 mm、骨表面から下方7.8-8.0 mm)に、0.1%アスコルビン酸溶液に6-hydroxydopamine(6OHDA)を2 μ g/ μ lの濃度に溶かし、4 μ lを自動注入ポンプで0.5 μ l/mの速度で緩徐に注入した。処置14日後、0.2 mg/kgのapomorphineを腹腔内投与し、左側への回転運動が30分間に30回以上認められたことを確認して断頭し、脳を速やかに取り出し、-70℃に保存した。脳はクリオスタット(Shandon)にて、30 μ mの冠状連続切片を作製し、ポリリジンコートスライドガラスに装着し、-70℃にて凍結保存した。

nAChR におけるマクロオートラジオグラフィの操作として3.5 nMのL- [^3H] - nicotine (NEN)をPHをHCl で7.4 に調整した50 mM Tris-HCl(Sigma) と8 mM CaCl_2 (和光) に混合し、解凍後乾燥させた脳切片を20分間室温でインキュベートした。一部にnon-specific bindingをみるため、10 μM のL-nicotine(Sigma) を加えた。その後50 mM Tris-HClと8 mM CaCl_2 溶液で4回にわたり4℃で30秒間洗浄した。標本を乾燥させ、Ultrofilm(LKB)を装着し、4℃の暗室で6週間暴露した。フィルムは10分間の現像、7分間の定着後乾燥させた。

また、mAChRにおけるマクロオートラジオグラフィの操作として、PHを7.6 に調整した4℃ 50 mM Tris-HClに3分間、くり返して2回プレインキュベートし、1 nM ^3H -Quinuclidinyl benzilate(QNB)(NEN) を50 mM Tris-HCl(PH 7.6)に混合し、室温で2時間インキュベートした。一部にnon-specific

binding をみるため、 $1 \mu\text{M}$ の atropine (Nacalai tesque) を加えた。その後 50 mM Tris-HCl で 30 秒間 2 回にわたって洗浄し、Ultrofilm を装着し、14 日間暴露した後、現像、定着した。

画像解析はコンピューター画像解析装置、ユニグラフィック (Unique Medical) を用いた。対照脳で L- [^3H] - nicotine の結合が認められた prefrontal cortex, cingulate cortex, caudate-putamen, accumbens nucleus, olfactory tubercle, thalamus, substantia nigra, cerebellum に関心領域を設定し、左右対称性に optical density (OD) 値を測定し、スタンダードから組織当りの放射活性を求め、左右の比率を算出し、対照と比較検討した。 ^3H -QNB 結合は対照、モデル動物において、caudate-putamen 及び thalamus において、同様に左右の比率を算出した。

nAChR の scatchard analysis として、破壊

側、非破壊側の線条体切片において、 $L-[^3H]$ -nicotine の濃度を $7 \mu M$, $3.5 \mu M$, $1.75 \mu M$, $0.88 \mu M$, $0.44 \mu M$ に分けて、前述のマクロオートラジオグラフィーの方法により、 $L-[^3H]$ -nicotine の結合を検討した。得られたフィルムを画像解析装置により OD 値を測定し、スタンダードから組織当りの放射活性を求め、direct plot 及び scatchard plot により、破壊側および非破壊側線条体の K_d , B_{max} 値を算出した。

② 結果

$L-[^3H]$ -nicotine 結合の結果として、対照と一側黒質破壊ラットのうちの一匹のオートラジオグラフィーの結果を図 4 a, b に示す。図 4 a, b とも左側にモデル動物、右側に対照を示す。対照では prefrontal cortex, cingulate cortex, caudate-putamen, accumbens nucleus, olfactory tubercle, thalamus (anteroventral nucleus, antero-medial nucleus, ventrolateral nucleus,

lateral posterior nucleus, ventral posteromedial nucleus), superficial gray layer of superior colliculus, presbiculum, interpeduncular nucleusに比較的高濃度に nAChR の結合がみられた (図 4 a, b)。

一方、モデル動物では破壊側の caudate-putamen, accumbens nucleus, olfactory tubercleの結合が低下しており、prefrontal cortex, cingulate cortex, substantia nigra でも低下がみられた。しかし、thalamusの諸核、cerebellumでは左右差が認められなかった (図 4 a, b)。

これらの結果を非破壊側に対する破壊側の放射活性の比率で示したのが表 2 である。図 4 a, b に示したモデル動物は No 2 のモデル動物である。この結果によると caudate-putamen では、それぞれ 0.319, 0.414, 0.343 と著明に低下しており、accumbens nucleus, olfactory tubercle でも平均

0.499, 0.570と明らかに低下していた。また cingulate cortexでも低下傾向がみられ、prefrontal cortex, substantia nigra では動物により低下しているものがみられた。しかし、モデル動物の thalamus, cerebellum, そして対照のすべての切片で明らかな左右差はみられなかった。

次に scatchard analysisの結果について述べると、図5に5種類の濃度の L- [3 H] - nicotineの結合を non-specific binding、破壊側線条体の結合、非破壊側線条体の結合に分けて direct plot したものを示す。図6に scatchard plotを示す。これによると Kd値は非破壊側で 33.4 pM、破壊側で 36.5 pM とほぼ同様の値が得られたが、Bmax値はそれぞれ 4.5 fmol/mg tissue, 1.2 fmol/mg tissueとなり、破壊側線条体の nAChR の結合能の低下は、affinityの低下によるものではなく、総結合数の低下によることが示された。

3 H-QNB 結合の結果として図7に示すよう

に caudate-putamen, accumbens nucleus, olfactory tubercle, cortexのほか、nAChR 結合の少なかった hippocampus にも比較的高濃度に結合がみられた。しかし nAChR 結合の多かった thalamus では ^3H -QNB 結合は弱かった。表 3 にモデルラットと対照ラットの caudate-putamen と thalamus の非破壊側に対する破壊側の放射活性の比率を示す。nAChR と異なり、モデルラットは caudate-putamen, thalamus とともに対照と同様、左右差を示さなかった。

4. 考察

ACh は最も典型的な神経伝達物質であり、最初に伝達物質としての役割が確立したものであり、末梢神経系のみならず中枢神経系においても重要な役割を担っていると考えられている。

ACh 神経細胞は、ラットでは Ch1 から Ch6 と 6 つの細胞群に分けられ、その中でも主要

な細胞群であるCh4はヒトにおいて痴呆との関連で注目されているMeynerl基底核に、Ch5は錐体外路の運動機能に関係すると考えられている脚橋核にそれぞれ相当すると考えられており、両者はそれぞれ前頭葉、視床に高密度に線維連絡をもっている。

一方、受容体に関してAChRはmAChRとnAChRに分けられ、末梢性nAChRは骨格筋の神経筋シナプス、神経節シナプス、電気魚の発電器官に多く存在し、その構造と機能に関して詳細に研究されている。中枢性nAChRはmAChRに比べて数が少なく、その構造は末梢性nAChRと異なり、その機能に関しては未だ十分な知見は得られていない。

その中で、ラットにおけるnAChRの分布は³H-acetylcholineや³H-nicotineをリガンドとして用いて報告されるようになり、³thalamus, caudate-putamen, cortexなどに多く結合がみられることが示された。またヒト脳を用いた検討も行われ、同様の部位に強

い結合がみられることが報告された。⁴ オートラジオグラフィーを用いたヒト thalamus 内における結合の検討も行われている。また nAChR の subtype の存在や、high affinity site と low affinity site の存在が指摘されている。

これまでにニコチンによる中枢神経症状に対する影響や、中枢神経疾患における nAChR の変動についていくつかの報告がみられている。タバコに含まれるニコチンにより脊髄小脳変性症や多発性硬化症による失調症状の悪化、⁵ ヘミバリスムの改善、Tourette 症候群の改善、そして脳炎後パーキンソニズム患者の症状改善がみられ、⁶ 振戦に関しては悪化と改善の両方の報告がみられる。また多くの疫学調査によりパーキンソン病の発症率と喫煙率との間に負の相関関係があることが示されている。¹ 著者ら² はパーキンソン病に比べて特異な症状をもつ若年性パーキンソニズム患者において喫煙によるパーキンソン諸症

状の改善を認め、ニコチンを含有するニコチンガムでもより軽度ながら同様の効果を認めたことから、この現象はニコチンによる薬理作用と考えた。また中枢神経疾患とnAChRとの関連において、アルツハイマー病の前頭葉皮質においてnAChRの結合の低下がみられ、⁷ またパーキンソン病や進行性核上麻痺の前頭葉皮質でも同様に結合の低下が報告されている。⁸

ニコチンの薬理作用やnAChRに関する基礎研究は、CA代謝との関連で行われたものが多い。ラットの脳スライスを用いた灌流実験によるとニコチンはドパミンの放出を促進し、⁹ 代謝回転を速め、¹⁰ また黒質神経細胞の発射を促進する¹¹ ことが報告されている。in vivoの実験ではラット線条体にニコチンを局注することにより線条体からのドパミンの放出が促進することが示された。¹² また一侧のmedial forebrain bundleを6OHDAで破壊したラットにおいて、同側の線条体、黒質にお

いて nAChR 結合の低下が認められた。¹³

そこで著者は、中枢神経系におけるニコチンの作用と nAChR の変動を CA 系との関連においてそれぞれ検討してみた。¹⁴

ニコチンの薬理作用における検討は、ニコチンを全身投与することにより、ラット線条体の CA, インドールアミン (IA) の変動を microdialysis 法を用いることにより、in vivo においてかつ覚醒下で経時的に観察した。その結果、ニコチンによりラット線条体で CA (DOPAC, HVA), IA (5HIAA) の遊離が促進し、この作用が中枢性 nAChR 遮断剤である mecamylamine で抑制され、末梢性 nAChR 遮断剤である hexamethonium で抑制されなかった。このことからニコチンによる CA, IA への効果は、ニコチンが直接中枢神経系に作用したために起こったものと考えられた。

また著者はマクロオートラジオグラフィーを用いてラットの一側黒質を破壊した後の nAChR 結合の変動を mAChR 結合の変動と対比

して検討した。その結果、一側黒質を破壊することにより、その末端である同側の caudate-putamen, accumbens nucleus, olfactory tubercleで nAChR の結合数の低下がみられ、cingulate cortex, prefrontal cortex, substantia nigraでもその傾向がみられた。これらの系はいずれも CA系に属し、また时期的には postsynaptic site にあるドパミン受容体で supersensitivityによる結合能の亢進がみられる急性期であることから、nAChR は presynaptic site に存在し、ドパミン代謝と密接に関係していることが伺われた。今回同時に測定した mAChR では caudate-putamen において、nAChR の変化とは異なって、左右差を示さなかった。

ここに示した二つの実験結果から、黒質線条体ドパミン神経の末端に presynaptic な状態で存在する nAChR がニコチンにより刺激を受け、ドパミン神経末端からドパミンの放出を促進し、CA代謝を速める機構が、神経伝達

物質と受容体の両面から推測された。

このことは若年性パーキンソニズム患者にみられた喫煙やニコチンガムによるパーキンソン症状の改善が、ここに示した同様の機序を通してドパミン濃度の上昇をきたし、外因性に levodopa を投与し、線条体のドパミン濃度を上昇させたことと同じ効果を示したことによると考えられた。

パーキンソン病の治療において、主に mAChR に働くと考えられている抗コリン剤が有効であり、その理由として線条体における CA とバランス説が取り上げられ、減衰した CA とバランスを保つため、ACh 系を抑えることが効果につながると考えられている。これまで示したニコチンと nAChR の線条体における CA 系の促通効果を考慮すると、同じ ACh 系でも nACh 系は mACh 系と異なり CA 系を賦活する作用が示された。このことは今後パーキンソン病などにおける治療において、nACh 系を刺激することの有用性が示され、新たな薬剤の開

発においても考慮すべき重要な所見と考えられた。

稿を終えるにあたり、終始御指導いただき、御校閲を賜りました宮武正教授に深謝致します。また技術的援助を含め本研究に協力いただいた中島孝先生はじめ、共同研究者の宮下光太郎先生、吉村菜穂子先生、田中一先生、そして写真撮影に御尽力いただいた諸橋イネ子嬢に感謝します。また研究の道を与えて下さいました故椿忠雄名誉教授に心より感謝いたします。

文献

1. Nefzger, M. D., Quadfasel, F. A. and Karl, V. C. : A retrospective study of smoking in Parkinson's disease, *Am. J. Epidemiol.*, 88: 149-158, 1968.
2. 石川厚、渥美哲至、宮武正 : 若年性パーキンソニズム5例における喫煙効果、*神経内科*、23 : 562-567、1985.
3. Clark, P. B. S., Pert, C. B. and Pert, A. : Autoradiographic distribution of nicotine receptors in rat brain, *Brain Res.*, 323: 390-395, 1984.
4. Shimohama, S., Tniguchi, T., Fujiwara, M. and Kameyama, M. : Biochemical characterization of the nicotinic cholinergic receptors in human brain: Binding of $(-)^{-3}\text{H}$ -nicotine, *J. Neurochem.*, 45: 604-610, 1985.
5. Spillane, J. D. : The effect of nicotine on spinocerebellar ataxia, *Br. Med.*, 2: 1345-1351, 1955.
6. Moll, H. : The treatment of post encephalitic parkinsonism by nicotine, *Br. Med. J.*, 1: 1079-1081, 1948.
7. Nordberg, A. and Winblad, B. : Reduced number of ^3H -nicotine and ^3H -acetylcholine binding sites in the frontal cortex of Alzheimer brains, *Neurosci. Lett.*, 72: 115-119, 1986.
8. Whitehouse, P. J., Martine, A. M., Marcus, K. A., Zweig, R. M., Singer, H. S., Price D. L., and Kellar, K. J. : Reductions in acetylcholine and nicotine binding in several degenerative diseases, *Arch. Neurol.*, 45: 722-724, 1988.
9. Westfall, T. C. : Effect of nicotine and other drugs on the release of ^3H -norepinephrine and ^3H -dopamine from rat brain slices, *Neuropharmacology*, 13: 693-700, 1974.
10. DeBelleruche, J. and Bradford, H. F. : Biochemical evidence for the presence of presynaptic receptor on dopaminergic nerve terminals, *Brain Res.*, 142: 53-68, 1978.
11. Lichtensteiger, W., Felix, D., Lienhart, R. and Hefti, F. : A quantitative correlation between single unit activity and fluorescence intensity of dopamine neurons in zona compacta of substantia nigra, as demonstrated under the influence of nicotine and physostigmine, *Brain Res.*, 117: 85-103, 1976.
12. Mifsud, J-C, Hernandez, L. and Hoebel, B. G. : Nicotine infused into the

nucleus accumbens increases synaptic dopamine as measured by in vivo microdialysis, Brain Res., 478: 365-367, 1989.

13. Clarke, P. B. S. and Pert, A. : Autoradiographic evidence for nicotine receptors on nigrostriatal and mesolimbic dopaminergic neurons, Brain Res., 348: 355-358, 1985.
14. Ishikawa, A. and Miyatake, T. : Clinical features of autosomal recessive type juvenile parkinsonism and improvement of symptoms by smoking, Basic, clinical, and therapeutic aspects of Alzheimer's and Parkinson's diseases, vol 2. Plenum Press, New York, 187-195, 1991.

figure legend.

図 1 : DopAC 基礎値の経日的変化

(a) : プローブ挿入当日からの透析

(b) : プローブ挿入翌日からの透析

図 2 : カラコラミン, インドールアミン標準品
による検量線

図 3 : in vivo microdialysis 法を用いたニコチン,
生理食塩水, hexamethonium + ニコチン,
mecamylamine + ニコチン投与後の線条
外 DopAC 値 (a) と HVA 値 (b) の変動

図 4 : 一側黒質破壊ラット及対照ラットに
おける $[^3H]$ -ニコチン結合

Fr: prefrontal cortex, Cg: cingulate cortex, CPu: caudate-putamen, Acb: accumbens nucleus, Tu: olfactory tubercle, AV: anteroventral thalamic nucleus, VL: ventrolateral thalamic nucleus, AM: anteromedial thalamic nucleus, LP: lateral posterior thalamic nucleus, VPM: ventral posteromedial thalamic nucleus, SuG: superficial gray layer of superior colliculus, Prs: presbiculum, SNC: substantia nigra of pars compacta, IP: interpeduncular nucleus

図 5 : [21] - = 2 7 の direct plot

図 6 : [21] - = 2 7 の recalcitrant plot

図 7 : [21] Q NB 56/56

左側がモーター・ラット, 右側が参照ラット

表 1: = 24 ヲ投与 した 5HIAA (左) と
トリス (右) の 変化

表 2: [^3H] - = 24 ヲ 投与 した 結果 には 113 dpm/mg tissue
of non-lesioned side に 377 dpm/mg tissue
of lesioned side あり

表 3: [^3H] - QMB 投与 した 結果 には 113 dpm/mg tissue
of non-lesioned side に 377 dpm/mg tissue
of lesioned side あり

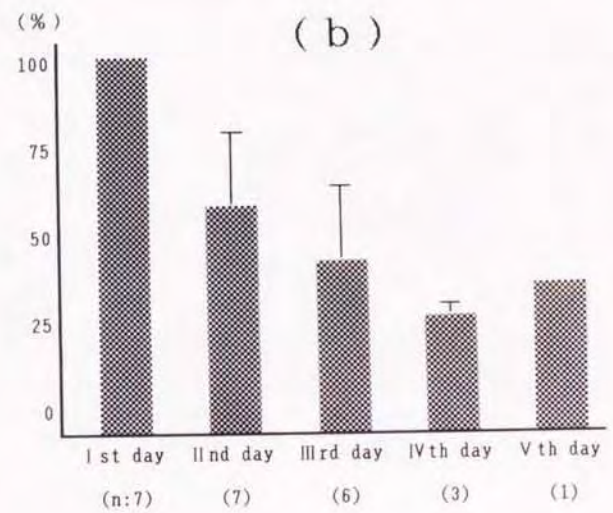
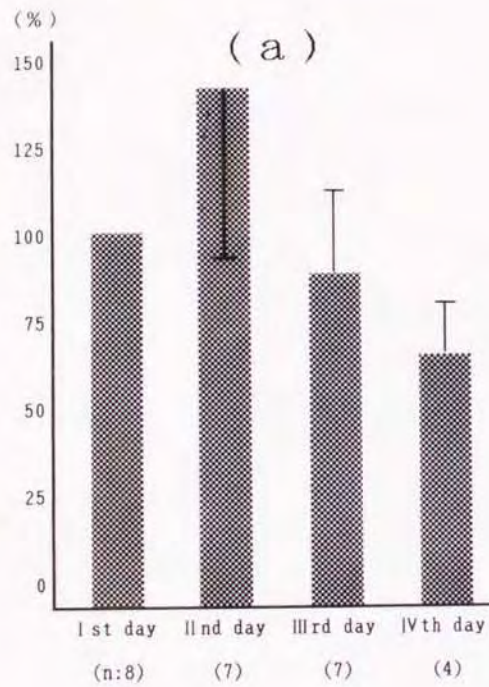


図 1

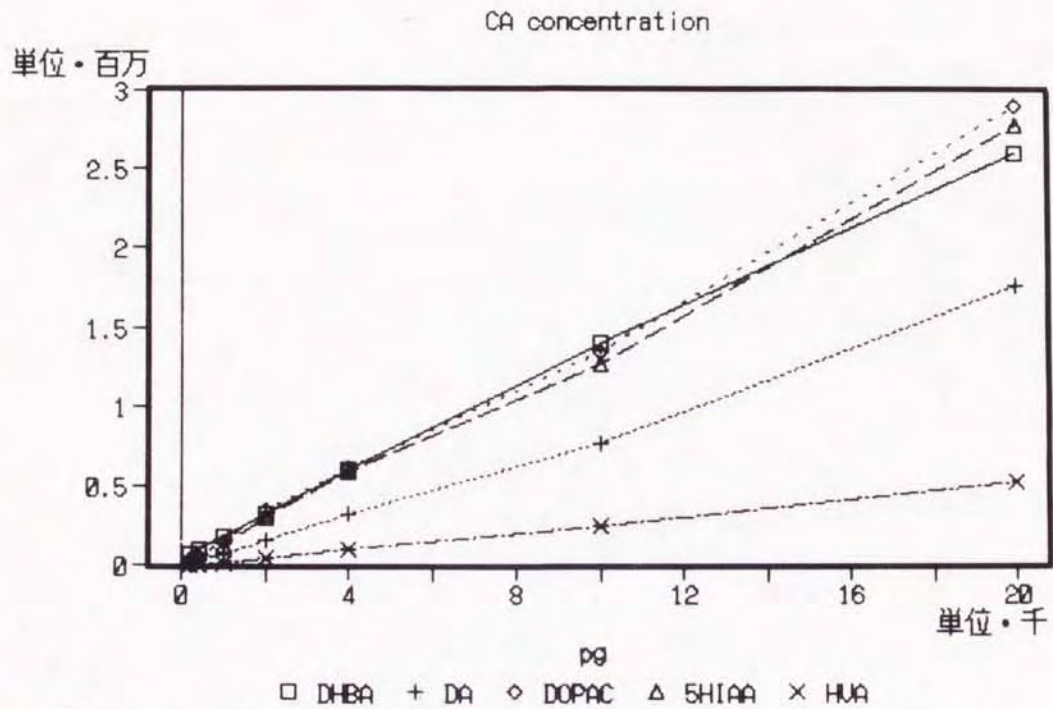


Fig 2 Calibration curves for analysis of catecholamines and indolamine

図 2

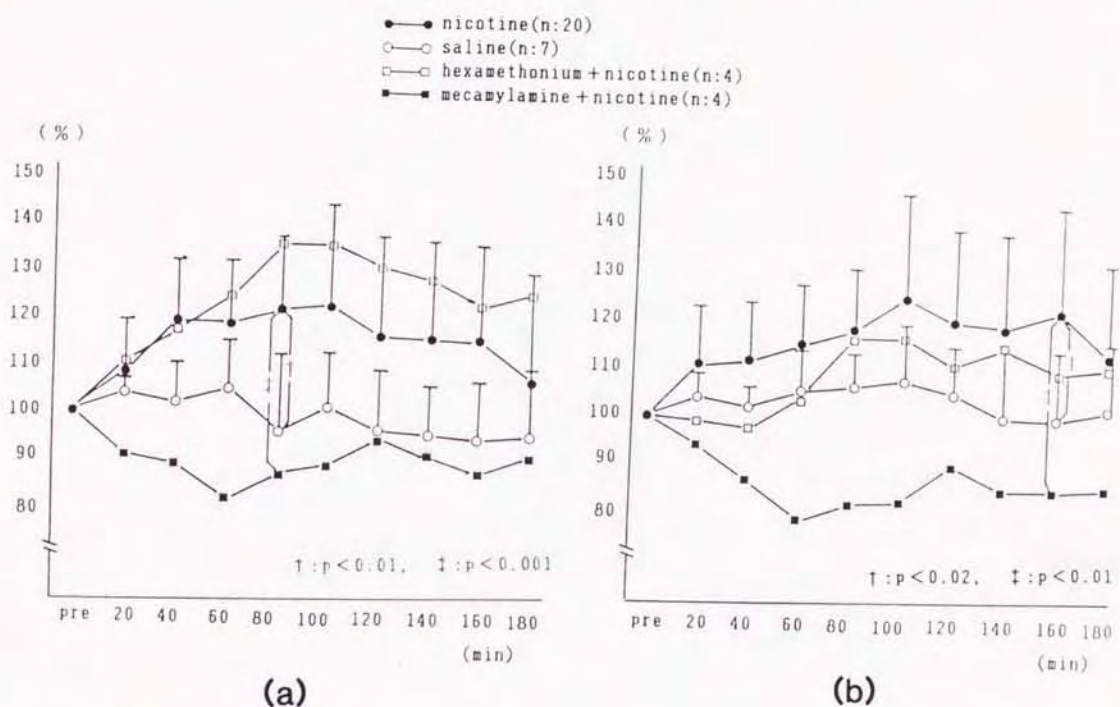


图 3

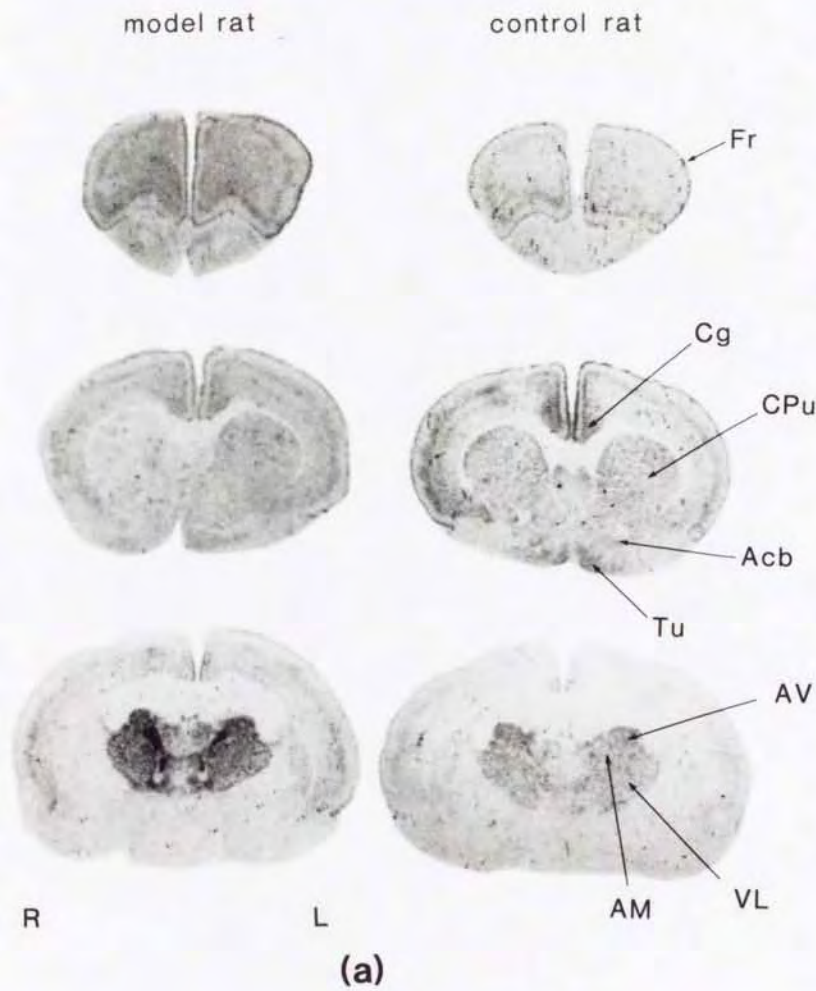


图 4

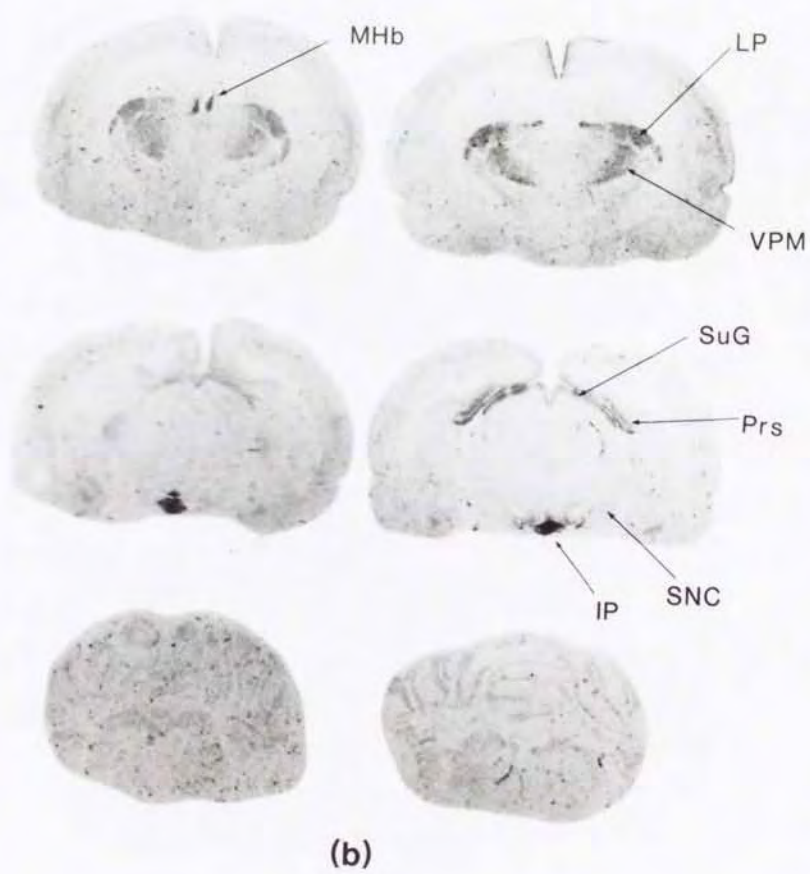


图 4

Direct plot

B (fmol/mg tissue)

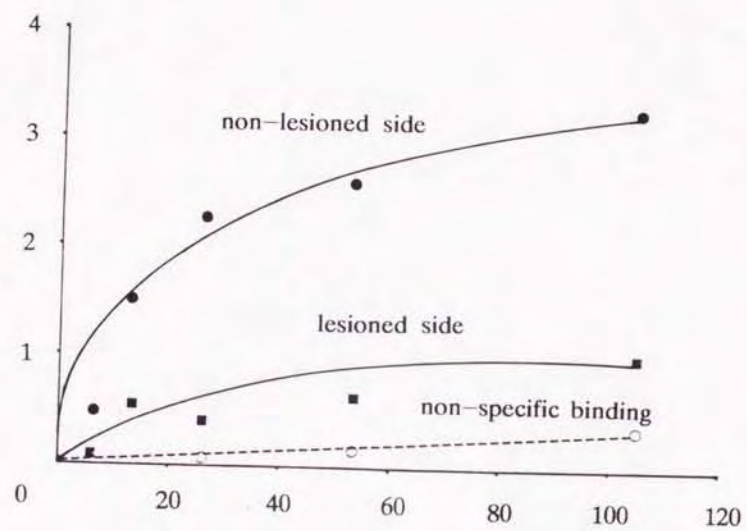
F (fmol) (10³)

图 5

34

B/F
(10^{-5})

Scatchard plot

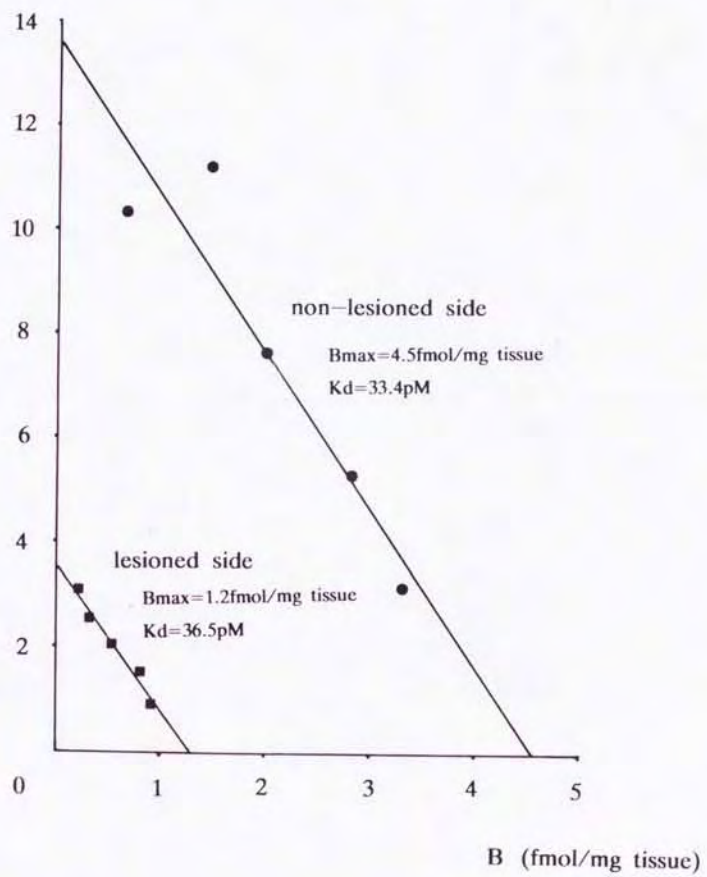


图 6

35

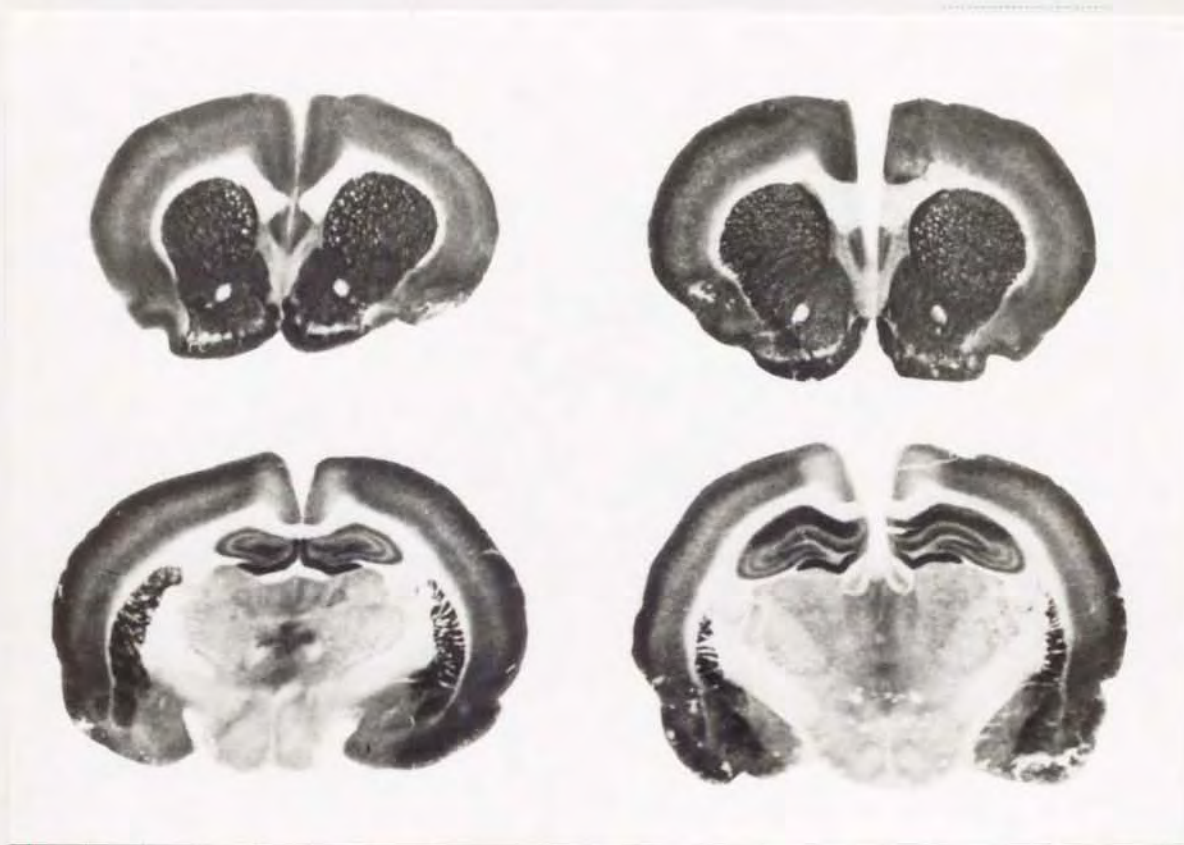


图 7

36

	nicotine(n:19)	Saline(n:5)	hexamethonium +nicotine(n:3)	hexamylamine +nicotine(n:3)
20min	120.90 ± 22.87	109.86 ± 22.73	167.26 ± 44.75	117.78 ± 1.79
40min	130.44 ± 30.52	117.42 ± 13.44	159.92 ± 36.10	116.11 ± 16.47
60min	131.89 ± 39.29	110.24 ± 24.67	174.02 ± 37.33	96.04 ± 11.44
80min	136.51 ± 28.56	125.37 ± 31.94	231.63 ± 57.30	109.73 ± 3.33
100min	137.96 ± 51.00	108.21 ± 41.85	198.53 ± 28.18	109.44 ± 4.60
120min	137.82 ± 59.05	77.65 ± 48.42	217.96 ± 29.59	127.41 ± 19.13
140min	136.61 ± 44.43	158.66 ± 99.75	209.82 ± 31.86	115.32 ± 6.16
160min	158.09 ± 52.27	133.78 ± 27.18	211.51 ± 33.68	109.00 ± 8.53
180min	130.25 ± 59.50	142.28 ± 57.88	193.44 ± 61.02	90.17 ± 40.28

(%)

	nicotine(n:8)	Saline(n:3)	hexamethonium +nicotine(n:3)	hexamylamine +nicotine(n:3)
20min	112.90 ± 24.17	97.49 ± 8.54	100.11 ± 6.77	77.88 ± 18.33
40min	103.25 ± 10.55	103.83 ± 7.53	92.38 ± 12.53	66.34 ± 18.79
60min	107.92 ± 11.90	113.15 ± 11.72	97.35 ± 5.97	84.06 ± 2.34
80min	96.55 ± 7.88	116.90 ± 7.68	98.82 ± 6.36	59.41 ± 22.43
100min	94.95 ± 12.04	82.43 ± 12.25	87.46 ± 10.45	73.65 ± 6.16
120min	103.30 ± 33.76	89.10 ± 22.46	89.78 ± 10.64	79.43 ± 6.61
140min	96.78 ± 22.81	101.78 ± 16.32	85.02 ± 9.64	75.84 ± 8.59
160min	90.59 ± 12.66	101.79 ± 1.34	82.02 ± 18.90	91.93 ± 17.10
180min	93.52 ± 19.67	86.59 ± 16.98	82.47 ± 12.95	74.17 ± 6.16

(%)

表 1

37

	model rat			control
	1	2	3	
prefrontal cortex	1. 170	0. 566	0. 543	0. 861
cingulate cortex	0. 770	0. 891	0. 862	1. 115
caudate-putamen	<u>0. 319</u>	<u>0. 414</u>	<u>0. 343</u>	0. 991
accumbens nucleus	<u>0. 420</u>	<u>0. 658</u>	<u>0. 420</u>	1. 201
olfactory tubercle	<u>0. 642</u>	<u>0. 454</u>	<u>0. 614</u>	0. 912
thalamus	1. 004	1. 205	0. 904	1. 086
substantia nigra	0. 953	0. 875	0. 215	0. 824
cerebellum	0. 860	1. 073	1. 004	1. 236

表 2

	model rac			control
	1	2	3	
caudate-putamen	0.966	1.022	1.084	0.982
thalamus	1.060	1.066	1.000	0.973

表 3