

抗うつ薬慢性投与のラット脳内モノアミンおよび その代謝産物濃度に及ぼす影響

東京医科大学精神医学教室 (指導: 三浦四郎衛教授)

引 場 智

Effects of Chronic Administration of Antidepressants on Concentrations of Monoamines and their Metabolites in Rat Brain

Satoshi HIKIBA

Department of Neuropsychiatry, Tokyo Medical College
(Director: Prof. Shiroe MIURA)

Antidepressants have an important role in the treatment of depression and the depressive state. In this study, the concentrations of monoamines and their metabolites were measured in the brains of three groups of rats after chronic administration of amitriptyline (AMI), clomipramine (CMI) and maprotiline (MAP) and compared with the untreated control group to study the pharmacological mechanisms of antidepressants related to clinical effects.

Rats received 20 mg/kg/day of one of the following intraperitoneally: AMI, CMI or MAP twice daily for 14 days, whereas the control group of animals received saline injections. Rats were killed by microwave irradiation 12 hours after the last injection. After sacrifice, brains of all animals were cut and divided into three regions, i. e., the cortex (COR), cerebellum (CER) and brain stem and subcortical structures (BS & SS). The concentrations of monoamines and their metabolites in three regions of the brain were measured using a neurochemical analyzer (Neurochem[®], ESA, Inc., USA).

In the AMI group, 5-hydroxytryptamine (5-HT) and 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) increased, L-DOPA decreased, dopamine (DA) and 3, 4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) increased significantly, and homovanillic acid (HVA) tended to increase in the COR. These findings suggest an increase of release of 5-HT and DA, and increased metabolism of L-DOPA to DA in the COR.

In the CMI group, norepinephrine (NE) increased and 3-methoxy-4-hydroxyphenyl glycol (MHPG) and vanillylmandelic acid (VMA) decreased significantly in the COR. These results suggest the decrease of NE turnover.

In all brain regions of the three antidepressant groups, VMA decreased significantly or tended to decrease.

(1991年12月9日受付, 1991年12月24日受理)

Key words: アミトリプチリン(amitriptyline), クロミプラミン(clomipramine), マプロチリン(maprotiline), モノアミン(monoamine), ラット脳(rat brain)

緒言

うつ病およびうつ状態の治療に抗うつ薬の果たす役割は非常に大きい。抗うつ薬の多くは、神経伝達物質であるモノアミンの前シナプス膜での再取り込み阻害作用を有し、従来この作用を介したシナプス間隙におけるモノアミン利用率亢進が抗うつ薬の作用機序として重要視されてきた。しかし、これは抗うつ薬の投与直後から認められる薬理作用であるが、臨床的な抗うつ効果は投与開始後1~2週間たないと出現しないという時間のずれが生じる¹⁾。また、cocaine や amphetamine 類などもモノアミン再取り込み阻害作用を有するが抗うつ効果は示さず、すべてのモノアミン再取り込み阻害薬が抗うつ効果を示すわけではない。したがって、モノアミン再取り込み阻害作用のみで抗うつ薬の作用機序を説明することはできない。そこで、抗うつ薬慢性投与後の脳内モノアミンおよびその代謝産物などの代謝動態を明らかにすることが、臨床的抗うつ効果と関連した抗うつ薬の作用機序を解明する一助になるものと思われる。

現在臨床的に広く使用されている amitriptyline, clomipramine および maprotiline の3種の抗うつ薬のうち、clomipramine はインドールアミンであ

るセロトニン (5-hydroxytryptamine, 以下5-HTと略す。)取り込み阻害作用が強く²⁾, maprotiline はカテコールアミンであるノルエピネフリン (norepinephrine, 以下NEと略す。)取り込み阻害作用が強く認められる抗うつ薬であり³⁾, さらに amitriptyline は5-HT, NE 両者の取り込み阻害作用を有する抗うつ薬²⁾として知られている。本研究では、この3種の抗うつ薬をそれぞれラットに慢性投与し、脳内のカテコールアミン、インドールアミンおよびそれらの代謝産物の同時定量を行い、代謝動態について対照群と比較検討し、さらにこれら3種の抗うつ薬の作用の共通点、相異点などについても比較考察した。

方法

Sprague-Dawley 系雄性ラット (体重250g前後) 28匹を対照群, amitriptyline 投与群, clomipramine 投与群, maprotiline 投与群の計4群に分け、抗うつ薬投与群に対してはそれぞれ20mg/kg/dayを1日2回(午前9時, 午後9時)に分けて連日14日間腹腔内投与した。また、対照群に対しては生理食塩水を腹腔内投与した。最終投与12時間後、マイクロウエーブアプリケーション (TMW-6402 A^R, 東芝製作所) を用い頭部に1.1秒5KWの照射をお

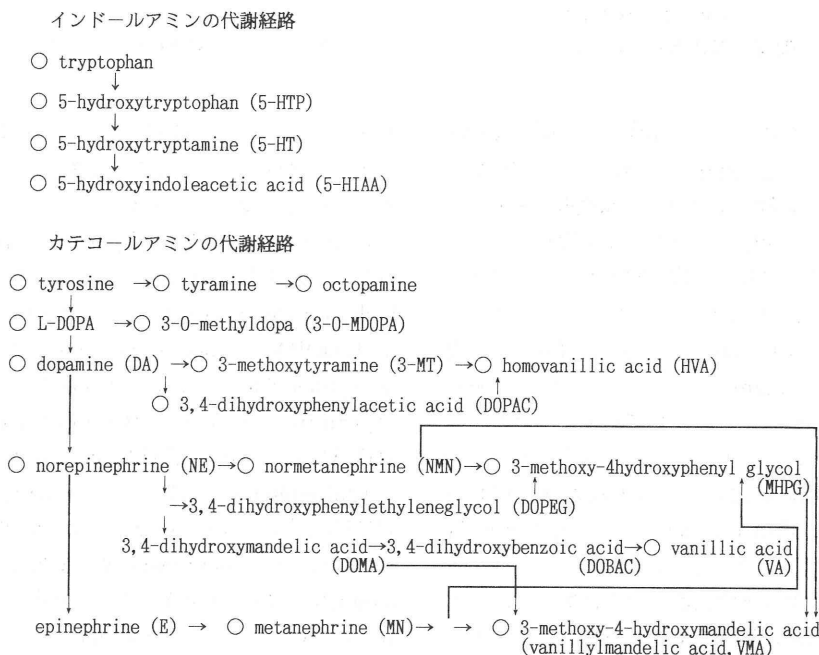


図1. モノアミンの代謝経路 (○印は今回の測定物質を示す.)

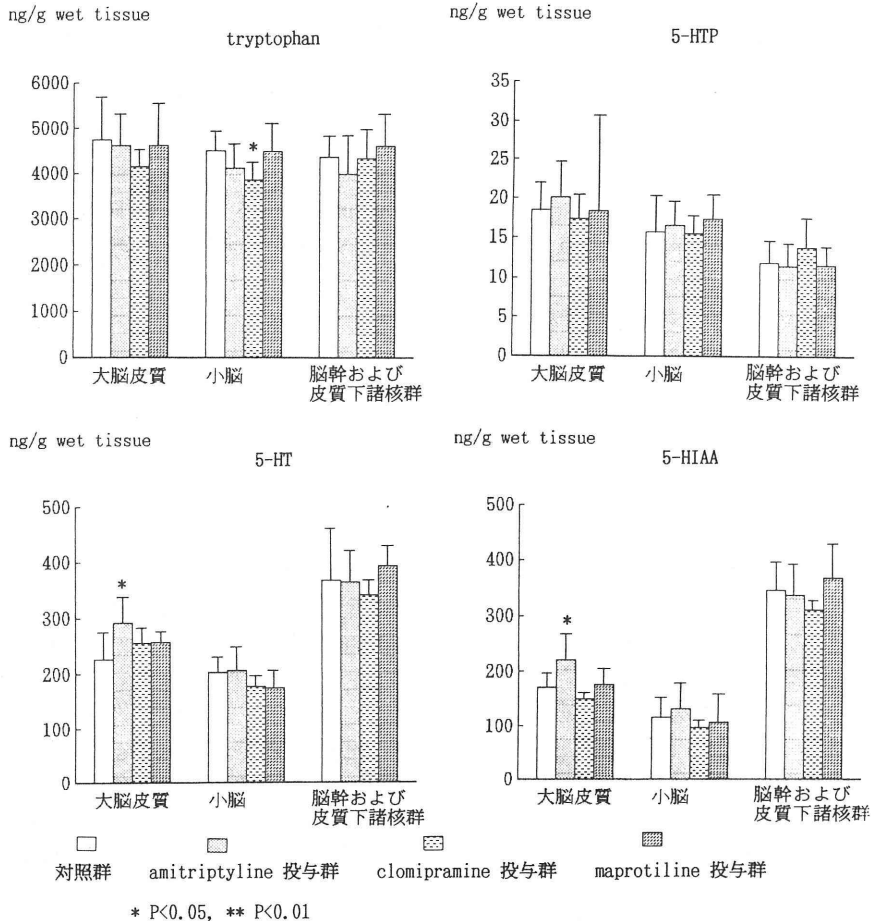
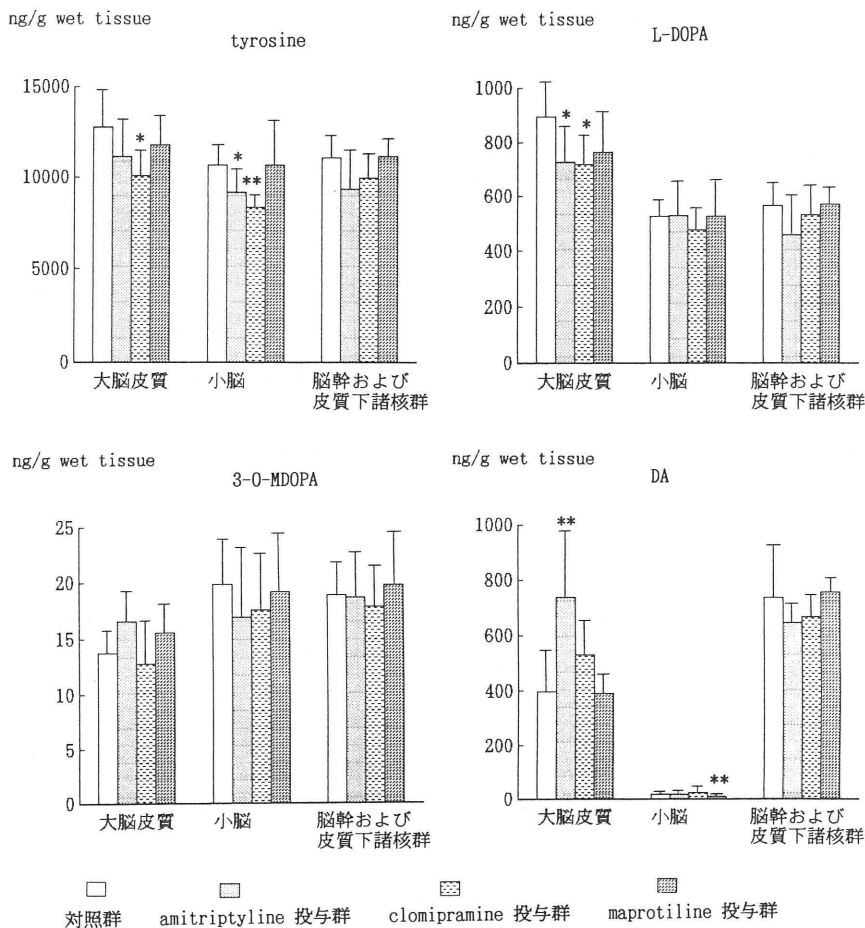


図 2. 脳内各部位におけるインドールアミン系に及ぼす抗うつ薬慢性投与の影響

こない、直ちに氷冷下で第一頸椎上端で頭部を切断し全脳を取り出した。摘出された脳は、「大脳皮質」、「小脳」および「脳幹および皮質下諸核群（全脳から大脳皮質、小脳、嗅脳および下垂体を取り除いた部分）」の計3部位に分割し、超音波ホモジェナイザー (Sonicator[®], 大岳製作所) でホモジェナイズした後、4000×g, -4°C, 30分間の遠心分離をした。得られた上清を0.45 μmのフィルターを用いて濾過し、-80°Cに保存したものを濃度測定に用いた。カテコールアミン、インドールアミンおよびそれらの代謝産物の濃度測定には多種目神経化学分析装置 (Neurochem[®], ESA社, 米国) を用いた。本装置は、高速液体クロマトグラフィーに16個のクーロメトリック方式の電気化学検出器を直列に配置し、そのそれぞれに段階的に異なる電圧を负荷し、ここをカラムで分離された物質が通過する際に生じる電位変

化をコンピューター解析して多くの含有物を同時に定量する装置である。なお、濃度測定は以下の19物質について行なった (図1)。

- 1) tryptophan, 2) 5-hydroxytryptophan (5-HTP), 3) 5-hydroxytryptamine (5-HT), 4) 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA), 5) tyrosine, 6) L-DOPA, 7) dopamine (DA), 8) 3, 4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), 9) 3-methoxytyramine (3-MT), 10) homovanillic acid (HVA), 11) 3-O-methyldopa (3-O-MDOPA), 12) norepinephrine (NE), 13) normetanephrine (NMN), 14) 3-methoxy-4-hydroxyphenyl glycol (MHPG), 15) metanephrine (MN), 16) vanillyl-mandelic acid (VMA), 17) vanillic acid (VA), 18) tyramine, 19) octopamine



* P<0.05, ** P<0.01

図 3. 脳内各部位におけるカテコールアミン系に及ぼす抗うつ薬慢性投与の影響 (その 1)

結 果

対照群 1 群と抗うつ薬を慢性投与した 3 群の計 4 群における測定物質の部位別濃度の平均値と標準偏差を示したグラフを図 2~6 に示す。なお、統計的処理については t 検定を用い、統計的有意差を認めたものの危険率は図 2~6 に示した通りである。3 種の抗うつ薬慢性投与後の脳内カテコールアミン、インドールアミンおよびそれらの代謝産物の濃度変化の結果を下記に示す。

1. amitriptyline 投与群と対照群の比較

1) インドールアミン系の変化

tryptophan, 5-HTP はどの部位でも有意な変化は認められなかったが、5-HT と 5-HIAA は共に「大脳皮質」で有意な増加を認めた (図 2)。

2) カテコールアミン系の変化

tyrosine は「小脳」で有意な低下、「大脳皮質」で低下傾向を認め、L-DOPA は「大脳皮質」で有意に低下した。DA は「大脳皮質」で有意な上昇、DOPAC は「大脳皮質」で有意な上昇を認めたが、HVA は「大脳皮質」で上昇傾向、「脳幹および皮質下諸核群」で有意な低下を認めた。3-MT, 3-O-MDOPA は、どの部位でも有意な変化は認められなかった。一方 NE は「大脳皮質」で上昇傾向を認め、NMN は「大脳皮質」、「小脳」で有意な上昇を認めたが、MN および MHPG はどの部位でも有意な変化は認められなかった。また、VMA はすべての部位で有意な低下を認めたが、VA, tyramine および octopamine は有意な変化を認めなかった (図 3, 4, 5, 6)。

2. clomipramine 投与群と対照群の比較

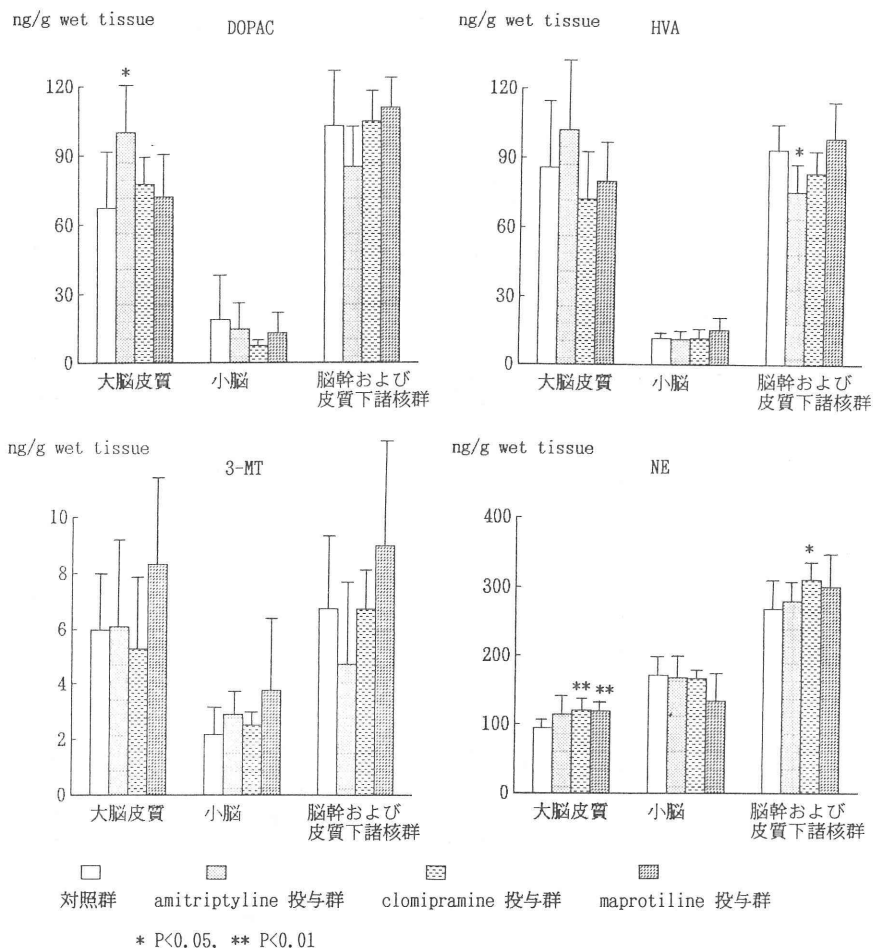


図 4. 脳内各部位におけるカテコールアミン系に及ぼす抗うつ薬慢性投与の影響 (その 2)

1) インドールアミン系の変化
 tryptophan が「小脳」での有意な低下を認めたが、5-HTP, 5-HT および 5-HIAA は、どの部位でも有意な変化は認められなかった (図 2)。

2) カテコールアミン系の変化
 tyrosine は「大脳皮質」, 「小脳」での有意な低下を認め、L-DOPA は「大脳皮質」で有意な低下を認めた。DA, DOPAC, HVA, 3-MT および 3-O-M-DOPA はどの部位でも有意な変化は認められなかった。一方、NE は「大脳皮質」, 「脳幹および皮質下諸核群」で有意な上昇を認めた。NMN, MN はどの部位でも変化を認めなかったが MHPG は「大脳皮質」で有意な低下を認めた。また、VMA は「大脳皮質」, 「小脳」で有意な低下, 「脳幹および皮質下諸核群」で低下傾向を示したが、VA, tyramine お

よび octopamine は有意な変化を認めなかった (図 3, 4, 5, 6)。

3. maprotiline 投与群と対照群の比較

1) インドールアミン系の変化
 tryptophan, 5-HTP, 5-HT および 5-HIAA はいずれもどの部位でも有意な変化は認められなかった (図 2)。

2) カテコールアミン系の変化
 tyrosine, L-DOPA は、どの部位でも有意な変化は認められなかったが、DA が「小脳」で有意な低下を認めた。DOPAC, HVA, 3-MT および 3-O-MDOPA は、どの部位でも有意な変化は認められなかった。一方、NE が「大脳皮質」で有意な上昇、NMN が「脳幹および皮質下諸核群」で有意な上昇、MN が「脳幹および皮質下諸核群」で有意な低下、

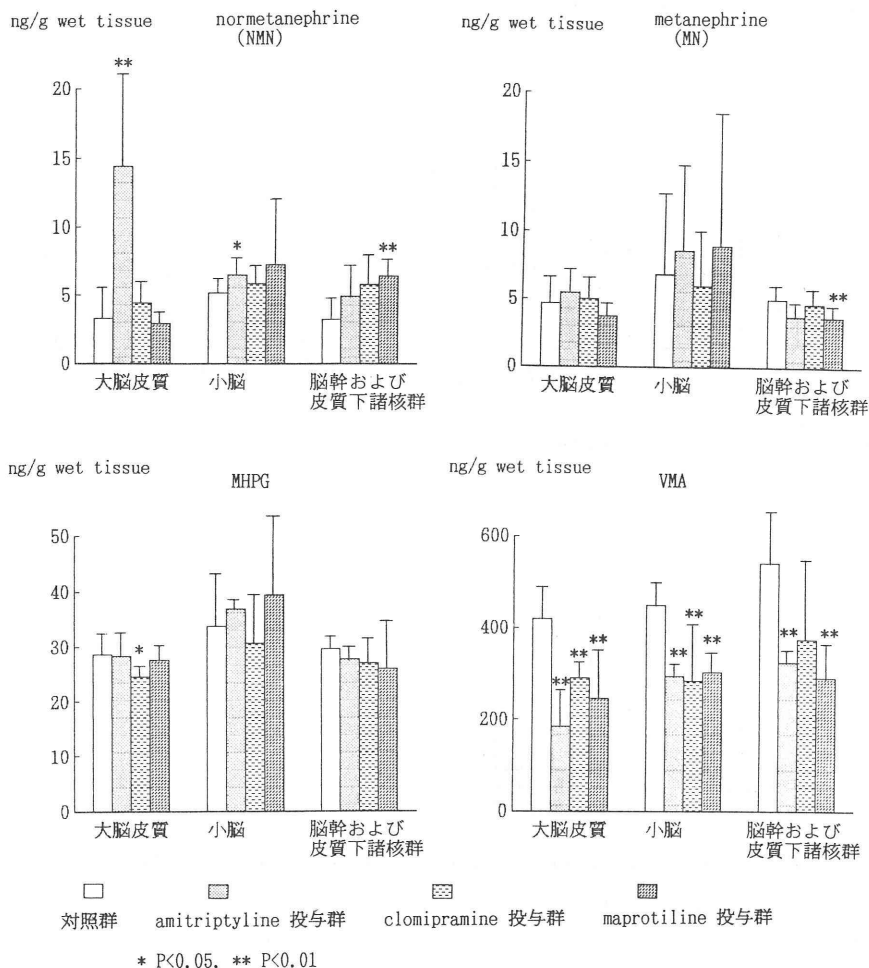


図 5. 脳内各部位におけるカテコールアミン系に及ぼす抗うつ薬慢性投与の影響 (その 3)

VMA がすべての部位で有意な低下を示したが、MHPG はどの部位でも有意な変化は認められなかった。VA, tyramine および octopamine は他の 2 剤と同様に有意な変化は認められなかった (図 3, 4, 5, 6)。

考 察

近年、抗うつ薬慢性投与後のモノアミンおよび代謝産物に及ぼす影響についての研究は数多く報告されており、本研究で用いた 3 種の抗うつ薬に関する研究に限ってみてもそれらの結果は諸家によりまちまちで一致をみていない (表 1, 2)。

1. amitriptyline 投与群に関する検討

amitriptyline は、急性投与時には前シナプスにおいて 5-HT のみならず NE の取り込み阻害作用を

有する抗うつ薬として知られている²⁾。一方、その慢性投与時の脳内モノアミンの動態への影響は変化しないという報告^{4,5,6)}が多い (表 1)。中澤らの研究⁶⁾では 5-HIAA が対照群に比べて減少傾向を示す以外は、5-HT, NE, MHPG, DA, DOPAC および HVA は対照群との間に差異は認められないとしており、これらの結果は amitriptyline の脳内濃度が低いことが関与していると考えしている。1983 年 Sugrue の報告⁷⁾では、インドールアミン系で 5-HT が不変、5-HIAA が有意な上昇を認め、カテコールアミン系で NE, MHPG, DA が不変であるが、DOPAC が有意な上昇を認めている (表 1)。いずれの研究でもその結果は全脳におけるものなので 3 部位に分割した本研究の結果と比較するのは困難であるが、本研究では主として「大脳皮質」においてモ

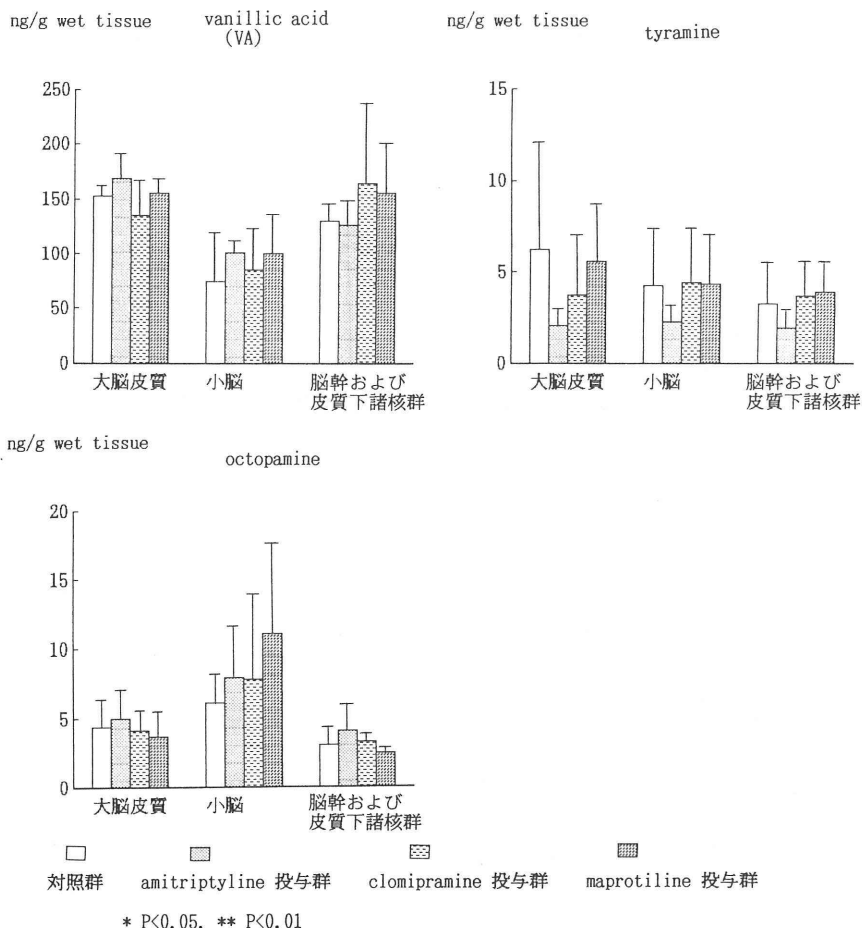


図 6. 脳内各部位におけるカテコールアミン系に及ぼす抗うつ薬慢性投与の影響 (その 4)

ノアミン動態の変化が認められた。

インドールアミン系では, tryptophan, 5-HTP に有意な変化は認められなかったが, 5-HT, 5-HIAA の有意な上昇が「大脳皮質」において認められた。これは, 「大脳皮質」において 5-HT の放出が亢進し, その結果として代謝産物である 5-HIAA の上昇も生じたことを示唆するような結果であると思われる。

一方, カテコールアミン系では, tyrosine が低下傾向, L-DOPA が有意な低下, DA, DOPAC が有意な上昇, HVA が上昇傾向, NE が上昇傾向, NMN が有意な上昇, VMA が有意な低下を認めた。amitriptyline には弱いながらも DA 受容体阻害作用⁹⁾と DA の取り込み阻害作用⁹⁾を有するので, これらの結果 DA, DOPAC, HVA 濃度が増加する可能性も考えられ, 抗うつ薬慢性投与により前

シナプス性 DA 受容体感受性低下を生じ¹⁰⁾, その結果 DA の遊離が促進し DOPAC, HVA 濃度が増加することも考えられる。また, L-DOPA の低下, DA の上昇は L-DOPA から DA への代謝が亢進していることも示唆される。

NMN の濃度は NE のシナプス間隙中の濃度をよく反映するといわれているので, NE の上昇傾向, NMN の有意な上昇はシナプス間隙への NE の放出の増加をあらわしているとも思われるが, 他の NE 代謝産物である MHPG に変化がなく, また VMA が有意な低下を認めていることも考慮すると単純にそうとも断言できず, NE 系の代謝経路に対する amitriptyline の複雑な作用機序が推定される。

2. clomipramine 投与群に関する検討

clomipramine はその急性投与では前シナプスに

表 1. 抗うつ薬慢性投与のモノアミン代謝への影響 (その 1)

薬物 (投与条件)	動物	併用薬物	測定物質	測定部位	結果 (代謝回転)	研究者
amitriptyline (10mg/kg, i. p., 1日2回, 14日間)	ラット		MHPG-SO ₄	全脳	↑	Roffman et al ⁴⁾
amitriptyline (5mg/kg, i. p., 20mg/kg, i. p., 1日1回, 21日間)	ラット		MHPG	全脳	5 → 20 (mg/kg)	Tang ⁵⁾
		clonidine	MHPG	全脳	→ →	
amitriptyline (20mg/kg, i. p., 1日2回, 14日間)	ラット		5-HT 5-HIAA DA DOPAC NE MHPG	全脳	→ ↓ → → → →	中澤ら ⁶⁾
amitriptyline (10mg/kg, i. p., 1日2回, 14日間)	ラット		5-HT 5-HIAA DA DOPAC NE MHPG-SO ₄	全脳	→ ↑ → ↑ → →	Sugrue ⁷⁾
		clonidine	MHPG-SO ₄	全脳	→	
clomipramine (10mg/kg, i. p., 25mg/kg, i. p., 1日2回, 14日間)	ラット		tryptophan 5-HT 5-HIAA	全脳	10 → 25 (mg/kg) → → ↑ →	Van Wijk et al ¹¹⁾
		probenecid	tryptophan 5-HT 5-HIAA	全脳	→ → → → ↓ →	
clomipramine (5.4mg/kg, i. p., 1日3回, 14日間)	ラット	Ro. 4/4602	5-HTP	海馬 視床下部 大脳皮質 中隔 尾状核	→ → → → →	Marco & Meek ¹²⁾

↑: 上昇, ↑: 上昇傾向, ↓: 低下, ↓: 低下傾向, →: 変化なし

において 5-HT 取り込み阻害作用が強く, NE 取り込み阻害作用も有するがその作用は弱いとされている抗うつ薬²⁾である。1977 年 Van Wijk¹¹⁾は clomipramine 慢性投与後の全脳における 5-HT 代謝回転の変化を probenecid 処置にて観察しており, 5-HIAA の有意低下を認めるとしているが, 1979 年 Marco & Meek¹²⁾の報告では clomipramine の慢性投与後に aromatic-L-amino acid decarboxylase 阻害剤を投与することにより蓄積した 5-HTP の濃度を測定して 5-HT の代謝回転をみているが, 海馬, 視床下部, 大脳皮質, 中隔および尾状核に分割した各部位では有意な変化を認めていない (表 1)。一方, 1980 年の Sugrue¹³⁾の研究では, clomipramine 慢性投与後に全脳において 5-HT の有意な上昇を認めているが, 5-HIAA, NE, MHPG お

よび DA は有意な変化を認めておらず, また, 線条体における DA, DOPAC および HVA にも有意な変化を認めていない (表 2)。1990 年 Kido ら¹⁴⁾は clomipramine をラットに投与し, 浸透圧ポンプによる慢性投与では, DA, 5-HT, 5-HIAA が中脳で減少, DA が海馬で増加し, 慢性投与後に clomipramine 15 mg/kg を急性投与すると, 慢性投与のみと比較して NE が視床下部, 扁桃核で増加, DA, DOPAC, HVA が基底核で増加すると報告している。また, Nakazawa ら¹⁵⁾は clomipramine の慢性投与を行い, DA およびその代謝産物, 5-HT 脳内濃度には変化がなかったが, 5-HIAA の濃度は clomipramine の脳内濃度に依存して減少すること, clomipramine 慢性投与によって MHPG は増加するが NE は変化しないことを報告している。

表 2. 抗うつ薬慢性投与のモノアミン代謝への影響 (その2)

薬物 (投与条件)	動物	併用薬物	測定物質	測定部位	結果 (代謝回転)	研究者
clomipramine (10mg/kg, i. p. 1日1回, 14日間)	ラット		5-HT 5-HIAA DA NE MHPG-SO ₄	全脳	↑ → → → →	Sugrue ¹³⁾
			DA DOPAC HVA	線条体	→ → →	
		α-methyl- p-tyrosine	NE DA	全脳	→ →	
		probenecid	5-HIAA	全脳	→	
maprotiline (10mg/kg, i. p. 1日1回, 14日間)	ラット		5-HT 5-HIAA DA NE MHPG-SO ₄	全脳	→ → → → →	
			DA DOPAC HVA	線条体	→ → →	
		α-methyl- p-tyrosine	NE DA	全脳	→ →	
		probenecid	5-HIAA	全脳	→	
maprotiline (30mg/kg, i. p. 11日間)	ラット		tryptophan	全脳	→	Waldmeier et al ¹⁶⁾
maprotiline (100mg/kg, i. p. 3日間, 11日間)	ラット		NE DA	全脳	→ →	Maitre et al ¹⁷⁾
maprotiline (30mg/kg, i. p. 100mg/kg, i. p. 11日間) (100mg/kg, i. p. 3日間, 11日間)	ラット		5-HT 5-HIAA	全脳	→ →	Maitre et al ¹⁸⁾
			5-HT	脳幹	→	
maprotiline (50mg/kg, i. p. 1日1回, 7日間)	ラット		5-HT 5-HIAA	全脳	↓ ↓	Ravizza et al ¹⁹⁾

本研究では、インドールアミン系では tryptophan が「小脳」で有意な低下を認めたのみで 5-HTP, 5-HT および 5-HIAA に有意な変化は認められず、過去の研究結果と異なっている。これらの結果は、clomipramine の投与量、脳内濃度が影響している可能性もあり、今後投与量の増量による検討が必要と思われる。

一方、カテコールアミン系では tyrosine が「大脳皮質」、「小脳」で有意な低下、L-DOPA が「大脳皮質」で有意な低下、「小脳」で低下傾向、NE が「大脳皮質」、「脳幹および皮質下諸核群」で有意な上昇、MHPG が「大脳皮質」で有意な低下、VMA が「大

脳皮質」、「小脳」で有意な低下、「脳幹および皮質下諸核群」で低下傾向が認められた。MHPG の「大脳皮質」での有意な低下は Nakazawa ら¹⁵⁾ の報告とは逆の結果となっており、NE の有意な上昇、VMA の有意な低下も考慮すると NE の代謝回転の低下の可能性を示唆するものである。

3. maprotiline 投与群に関する検討

maprotiline はその急性投与では前シナプスにおいて NE の取り込み阻害作用を有し、5-HT 系に対する作用は有しないとされている抗うつ薬⁹⁾である。その慢性投与では脳内のモノアミン動態には変化を及ぼさないという報告^{16,17,18)}が多い (表 2)。

1971年, 1975年の Maitre の研究^{17,18)}では, maprotiline の慢性投与により全脳において5-HT, 5-HIAA, NE および DA に有意な変化を及ぼさないとしている。一方, 1978年 Ravizza¹⁹⁾は, maprotiline 50 mg/kg の7日間投与により全脳における5-HT, 5-HIAA の有意な低下を認めたと報告している(表2)。しかし, 1980年の Sugrue の研究¹³⁾では, maprotiline の慢性投与により全脳における5-HT, 5-HIAA, NE, MHPG および DA には有意な変化を及ぼさず, 線条体における DA, DOPAC および HVA にも有意な変化を及ぼさないとしている。

本研究ではインドールアミン系には有意な変化は認められなかった。一方, カテコールアミン系では DA が「小脳」で有意な低下, NE が「大脳皮質」で有意な上昇, NMN が「脳幹および皮質下諸核群」で有意な上昇, MN が「脳幹および皮質下諸核群」で有意な低下, VMA がすべての部位で有意な低下を認め, 他の研究結果と異なっている。これらの結果からモノアミンの代謝動態を説明するのは非常に困難であるが, maprotiline のラットでの半減期は2~3.2時間とされている²⁰⁾ので, 本研究での投与方法ではモノアミンの代謝産物の中でその濃度が投与前のレベルに回復していたものがある可能性も考えられた。

4. 3種の抗うつ薬投与群間の比較検討と抗うつ薬の作用機序に関する検討

本研究では amitriptyline 投与群では5-HT系, NE系およびDA系の代謝の変化が認められ, clomipramine 投与群と maprotiline 投与群では主にNE系の代謝変化が認められた。特に, amitriptyline 投与群では「大脳皮質」において5-HT, 5-HIAA, DA, DOPAC および HVA の上昇が認められ, 「大脳皮質」において5-HTとDAの放出亢進を示唆するような結果が得られた。また, 3種の抗うつ薬で共通する結果として, すべての部位でVMAの低下が認められた。VMAはNE系の最終代謝産物であり, それに至る代謝経路は複雑で, Monoamine oxidase (MAO), Catechol-O-methyltransferase (COMT), アルデヒド還元酵素, アルコール脱水素酵素によって代謝されることにより生成される。抗うつ薬の慢性投与の脳内VMAへの影響に関する研究は過去にはなされておらず, VMAの低下の意義は不明であるが, これが抗うつ

薬の共通の作用機序に関与している可能性も考えられ, 今後の研究, 検討が期待される。

うつ病の分類としてNE型うつ病(NE機能脆弱性うつ病)と5-HT型うつ病(5-HT機能脆弱性うつ病)の2型に分けて考えてゆこうとする説があり²¹⁾, 前者は抑制症状が強く, 後者は不安焦燥不眠症状が強いうつ病像を示す²²⁾とされている。これによれば前者にはNE系賦活作用が強いとされる maprotiline などが, 後者には5-HT系賦活作用が強いとされる clomipramine などが有効であることになるが, 臨床的には必ずしも当てはまらないことが多く, 明確な分類には疑問がある。また, 本研究でみられたようにDAに影響する抗うつ薬もあるので今後うつ病とDAとの関連についても検討を加えていく必要があろう。

最近, 抗うつ薬の作用機序に関する研究は多岐に渡り, 受容体研究では抗うつ薬の慢性投与により β 受容体, 5-HT₂受容体のdown regulationが生じこれらが抗うつ作用に関与しているという報告⁸⁾も多し, さらに細胞内情報伝達系に関する研究ではセカンドメッセンジャーの一つであるcAMPの生成酵素adenylate cyclaseの活性が抗うつ薬の反復投与により低下するという報告²⁰⁾や β 受容体刺激をadenylate cyclaseに伝達するGTP(guanosine triphosphate)結合調節蛋白に対する抗うつ薬の作用に関する研究²³⁾も多くなされるようになっていいる。このような研究の大きな変遷を生じてきたのは, 神経伝達物質受容体の結合実験技法などの研究手段の進歩と共に, 脳内モノアミンの代謝動態に関する膨大な研究で研究者間で結果の一致がみられていないこともその一因をなしていると思われる。これらの研究結果の不一致は, 抗うつ薬の投与量, 投与回数, 投与期間, 最終投与後から動物の屠殺までの時間, 動物の屠殺方法および脳内モノアミン濃度の測定法など方法論の問題に起因していると考えられる。しかし, 今後, 本研究で濃度測定に用いた多種目神経化学分析装置(Neurochem[®], ESA社, 米国)のような測定技術の進歩によりこれらの問題も解決できるであろう。未だに抗うつ薬の作用機序については不明の点が少ないが, 今後その解明のためには一つの研究にのみ拘泥することなく多方面からの研究, 検討が必要であると思われる。

結 語

臨床的な抗うつ効果と関連した抗うつ薬の作用機序の研究手段として、amitriptyline, clomipramine および maprotiline の3種の抗うつ薬慢性投与後のラット脳内インドールアミン, カテコールアミンおよびそれらの代謝産物の濃度を「大脳皮質」, 「小脳」および「脳幹および皮質下諸核群」の3部位について測定し, 対照群との比較検討を行ない, 以下の結果が得られた。

1. amitriptyline 投与群では, 「大脳皮質」において5-HT, 5-HIAAの有意な上昇, L-DOPAの有意な低下, DA, DOPACの有意な上昇, HVAの上昇傾向が認められたが, これらは, 「大脳皮質」での5-HT DAの放出亢進, L-DOPAからDAへの代謝亢進を示唆する。

2. clomipramine 投与群では, 「大脳皮質」においてNEの有意な上昇, MHPGとVMAの有意な低下を認め, これらは, NEの代謝回転の低下を示唆する。

3. 3種の抗うつ薬で共通して, すべての部位でVMAの有意の低下もしくは低下傾向が認められた。

謝辞 稿を終えるに臨み, 御指導, 御校閲を賜りました東京医科大学精神医学教室三浦四郎衛教授に深謝いたしますとともに, 終始御教示, 御助言を頂きました清水宗夫教授, 池田良一助手に厚く御礼申し上げます。また, 本研究に御協力頂きました精神医学教室の諸先生方に慎んで感謝の意を表します。

なお, 本論文の要旨は, 第12回日本生物学的精神医学会において発表した。

文 献

1) Oswald, I., Brezinova, V. and Dunleavy, D.L.F.: On the slowness of action of tricyclic antidepressant drugs. *Brit. J. Psychiat.* **120**: 673~677, 1972.
 2) 高橋 良: うつ病研究の新しい発展. *神経精神薬理* **4**: 149~167, 1982.
 3) Baumann, P.A. and Maitre, L.: Neurobiochemical aspects of maprotiline (Ludiomil) action. *Journal of International Medical Research* **7**: 391~400, 1979.
 4) Roffman, M. et al: The effects of acute and chronic administration of tricyclic antidepres-

sants on MHPG-SO₄ in rat brain. *Psychopharmac. Communs.* **1**: 195~206, 1977.
 5) Tang, S.W., Helmeste, D.M. and Stancer, H.C.: The effect of acute and chronic desipramine and amitriptyline on rat brain total MHPG. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **305**: 207~211, 1978.
 6) 中澤欽哉ら: 抗うつ薬の脳内薬物動態に相関する脳内アミンの変化. *精神経誌* **90**(10): 837~844, 1988.
 7) Sugrue, M.F.: Some effects of chronic antidepressant treatments on rat brain monoaminergic systems. *J. Neural Transm.* **57**: 281~295, 1983.
 8) 小山 司: 抗うつ薬と脳内受容体. *臨床精神医学* **16**(9): 1261~1275, 1987.
 9) Halaris, A.E., Belendiuk, K.T. and Freedman, D. X.: Antidepressant drugs affect dopamine uptake. *Biochem. Pharmacol.* **24**: 1896~1898, 1975.
 10) Serra, G. et al: Chronic treatment with antidepressants prevents the inhibitory effect of small doses of apomorphine on dopamine synthesis and motor activity. *Life Sci.* **25**: 415~424, 1979.
 11) Van Wijk, M., Meisch, J.-J. and Korff, J.: Metabolism of 5-HT and levels of tricyclic antidepressant drugs in rat brain after acute and chronic treatment. *Psychopharmacol.* **55**: 217~223, 1977.
 12) Marco, E.J. and Meek, J.L.: The effects of antidepressants on serotonin turnover in discrete regions of rat brain. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **306**: 75~79, 1979.
 13) Sugrue, M.F.: Changes in rat brain monoamine turnover following chronic antidepressant administration. *Life Sci.* **26**: 423~429, 1980.
 14) Kido, H. et al: The effects of clomipramine on concentration of catecholamines, indoleamines and their metabolites in 11 rat brain regions. *Proceeding of the Satellite Symposium of the 17th CINP*, 73, 1990.
 15) Nakazawa, K. et al: Pharmacological differences between imipramine and clomipramine in rat brain; The pharmacokinetics and effects on monoaminergic systems. *Proceeding of the Satellite Symposium of the 17th CINP*, 74, 1990.
 16) Waldmeier, P.C. et al: Effects of clomipramine and other tricyclic antidepressants on biogenic

- amine uptake and turnover. *Postgraduate Medical Journal* **52**(Suppl. 3) : 33, 1976.
- 17) Maitre, L., Staehelin, M. and Bein, H.J. : Blockade of noradrenarine uptake by 34276-Ba, a new antidepressant drug. *Biochem. Pharmacol.* **20** : 2169~2186, 1971.
- 18) Maitre, L. et al : Maprotiline-its position as an antidepressant in the light of recent neuropharmacological and neurochemical findings. *Journal of International Medical Research* **3**(Supp. 2) : 3, 1975.
- 19) Ravizza, L., Bogetto, F. and Torre, E. : Livelli di 5-HT e 5-HIAA cerebrali dopo somministrazione cronica di maprotilina. *Minerva Psichiatrica* **19** : 19, 1978.
- 20) 躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会編 (高橋清久, 樋口輝彦, 加藤進晶, 三国雅彦責任編集), 躁うつ病の薬理・生化学 (I), 金剛出版, 東京, 1989.
- 21) Maas, J.W. : Biogenic amines and depression; biochemical and pharmacological separation of two types of depression. *Arch. Gen. Psychiatry* **32** : 1357~1361, 1975.
- 22) 渡辺昌祐, 横山茂生 : 抗うつ薬の選び方と用い方. 新興医学出版, 東京, 1984.
- 23) 三国雅彦 : 抗うつ薬の細胞内情報伝達系に対する作用機序—GTP 結合調節蛋白質に対する直接作用の検討—. *臨床精神医学* **20**(4) : 415~420, 1991.

(別刷請求先: 〒160 新宿区西新宿 6-7-1

東京医科大学精神医学教室 引場 智)