

抗うつ薬に対するリチウム塩の作用増強効果の機序

— ラット脳内モノアミン及びその代謝産物定量による検討 —

東京医科大学精神医学教室 (指導: 清水宗夫主任教授)

前 澤 孝 通

【要旨】 抗うつ薬投与中に lithium carbonate (Li) を追加併用投与することで抗うつ効果が増強されることが臨床的に知られているが、その作用機序は解明されていない。今回、clomipramine (CMI), maprotiline (MAP) をラットに慢性経口投与し、更に Li を追加併用投与した上で脳内モノアミン系物質を定量し、その増強効果の機序について検討した。

ラットを対照群、CMI 群、CMI+Li 群、MAP 群、MAP+Li 群に分け、CMI、MAP を 14 日間経口投与し、Li は後半 7 日間に追加併用投与した。(Li 血中濃度: CMI+Li 群 $0.47 \pm 0.09 \text{mEq/l}$, MAP+Li 群 $0.50 \pm 0.08 \text{mEq/l}$)。投与開始 14 日後、頭部に microwave を照射、断頭後、脳を摘出分割し、大脳皮質、視床下部、海馬、線状体及び中脳について多種目神経化学分析装置 (Neurochem[®], ESA 社, 米国) によりモノアミン系物質の同時定量を行なった。統計的検定には U 検定 ($P < 0.05$) を用いた。

本実験結果からは CMI、MAP の両薬剤共 5-hydroxytryptamine (5-HT), dopamine 及び norepinephrine 代謝に各々影響を与えていることが推察された。主な動態として、両抗うつ薬単独投与で認められた tryptophan と tyrosine の濃度低下は Li 追加投与により上昇した。また、両抗うつ薬単独投与で認められた 5-HT 代謝亢進を示唆する所見は、Li 追加投与により、CMI 使用群では大脳皮質、海馬、中脳および視床下部において、MAP 使用群では海馬においてそれぞれ更に増強された。即ち、Li 追加投与は、両抗うつ薬単独投与により亢進した 5-HT 代謝を、tryptophan 脳内濃度を増加させながら増強させ、このことが両抗うつ薬の抗うつ作用を Li が増強する機序の一部である可能性が示唆されると思われる。

緒 言

Lithium carbonate (以下 Li と略す) は躁うつ病に代表される感情障害に対して広く使用されているが、その歴史は古く、1949 年、Cade による躁症状に対する有効性の報告に始まる。更に Schou らは Li には躁うつ病の予防効果もあることを報告し、現在では躁うつ病治療において不可欠な薬物となっている¹⁾。単純な 1 価アルカリイオンである Li がなぜ躁うつ病治療効果を示すかは非常に興味深い研究テーマであるが、特にその抗うつ効果については未だ議論が多いところである。その理由としては、①三環系もしくは四環系抗うつ薬やモノアミン酸化酵素阻害剤等による治療法が普及したために、Li の抗うつ作用の研究が遅れたこと、② Li が躁病治療にお

ける第一選択薬として定着したために、抗うつ薬との併用により両者の作用が相殺されると考えた治療者が多かったこと、③初期の非対照試験で効果が少なかったこと、等が考えられる。

しかし、うつ病に対する Li の有効例の報告²⁾から、現在、Li は躁病治療と躁うつ病の予防のみならず、うつ病の治療に対しても有効であると考えられつつある。更に近年、抗うつ薬投与中に Li の追加投与を行なうと、抗うつ効果が増強されることが報告され³⁾、Li の抗うつ効果、特に抗うつ薬に対する効果増強作用について多くの関心が寄せられている。そのメカニズムとして、脳内セロトニン (5-hydroxytryptamine, 以下 5-HT と略す) 神経系機能増強説等の諸説があるが、その作用機序の解明は十分にはなされていない。

1994 年 11 月 24 日受付, 1995 年 2 月 24 日受理

キーワード: リチウム, 増強効果, クロミプラミン, マプロチリン, ラット脳。

(別刷請求先: 〒160 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学精神医学教室 前澤孝通)

そこで今回、Li の抗うつ薬に対する効果増強作用を解明する一助として、2 種類の抗うつ薬、即ち 5-HT 再取り込み阻害作用が強いと言われる⁴⁾ clomipramine (以下 CMI と略す) と、ノルエピネフリン (norepinephrine 以下 NE と略す) 再取り込み阻害作用が強いと言われる⁵⁾ maprotiline (以下 MAP と略す) を用い、これらをラットに慢性投与し、更に Li の追加併用投与を行なった上で、対照群、抗うつ薬単独投与群及び Li 追加併用投与群の 3 群に分けて、各々のラット脳内インドールアミン、カテコールアミン及びそれらの代謝産物の同時定量を行ない、脳内モノアミン系物質代謝の観点から比較検討を行なった。

方法及び対象

Sprague-Dawley 系雄性ラット (体重 200 g 前後) を 50 匹使用した。50 匹のラットは、対照群、CMI 群、CMI+Li 群、MAP 群、及び MAP+Li 群の 5 群に各々 10 匹ずつ無作為に分けられた。

投与薬物は飼料に混入され、投薬は経口的に行なわれた。抗うつ薬投与群に対しては粉末飼料 (日本クレア) 1 kg に対し、CMI 及び MAP を各々 350 mg 混入し、Li 追加併用投与群に対しては各抗うつ薬に

Li 1.4 g を追加し、水を加え練り団子状とし、冷凍保存したものを投与した。対照群に対しては薬物を混入することなく同様に作られた飼料を摂取させた。Li は薬物投与期間 14 日間の後半 7 日間に追加投与を行なった。投与 (摂取) は、各群共に各々の飼料の連日 24 時間自由摂取として行なった。

14 日間の薬物投与期間が終了し、飼料が撤去された 1 時間後より、各々のラットの頭部にマイクロウェーブ照射 (TMW-6402[®], 東芝製作所, 5 KW, 1.1 秒) を行ない、その直後に第一頸椎上端で断頭し、氷冷下で嗅脳と脳下垂体を除く全脳を摘出した。摘出された脳は氷冷下で Glowinski と Iversen の方法により分割し、そのうち「大脳皮質」、「海馬」、「線状体」、「中脳」及び「視床下部」の 5 部位を測定に供した。またこの時、心臓から採血を行ない、薬物血中濃度の測定に供した。摘出された脳に対し、各重量の 4 倍の 0.1 mM ピロ亜硫酸ナトリウムと 0.02 mM エチレンジアミン 4 酢酸 2 ナトリウムを含む、0.1 M 過塩素酸溶液を加え、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、-4°C, 4000 g 30 分間の低温遠心分離を行なった。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 に保存したものを脳内モノアミ



図 1 モノアミンの代謝経路 (○印は今回の測定物質を示す。)

ン系物質の濃度測定に供した。断頭時に採血された血液は遠心分離され、得られた血清を用いて薬物濃度が測定された。Li 濃度の測定には原子吸光計 (AA610S®, 島津製作所) を用いた。

脳内モノアミン系物質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 (HPLC) に 16 個のクロマトリック方式の電気化学検出器を直列に配置し、その各々に段階的に異なる電圧を負荷しカラムで分離された物質がそれらを通過する際発生する電位の変化をコンピュータ解析することによって多くの物質の微量定量を同時に行なう装置である⁶⁾。HPLC 用のカラムは逆相カラム (Neurocolumn® C18DF -5- 120A, 4.6 φ × 150 mm, 二光バイオサイエンス) を用いた。前述の凍結保存サンプルは冷蔵庫にて融解後、オートサンブラ

ーを用いて本装置に注入され測定対象となるすべての物質は一括して同時に測定された。

HPLC のスタンダードとして用いる試薬は全て Sigma Chemical Company (米国) から、多種目神経化学分析装置に使用する 2 種類の勾配移動相 A® 及び B® は ESA 社 (米国) から各々購入した。また投与薬物である Lithium carbonate は和光純薬工業 (株) から購入し、clomipramine 及び maprotiline はチバ (株) から純末が提供された。

測定値の統計的検定には Mann-Whitney U 検定を用い、対照群と抗うつ薬単独投与群及び抗うつ薬単独投与群と Li 追加併用投与群との間で 5% の危険率での有意差の有無を検定した。

尚、濃度測定は以下の 10 物質について行なった (図 1)。

- ① tryptophan, ② 5- hydroxytryptophan (5-

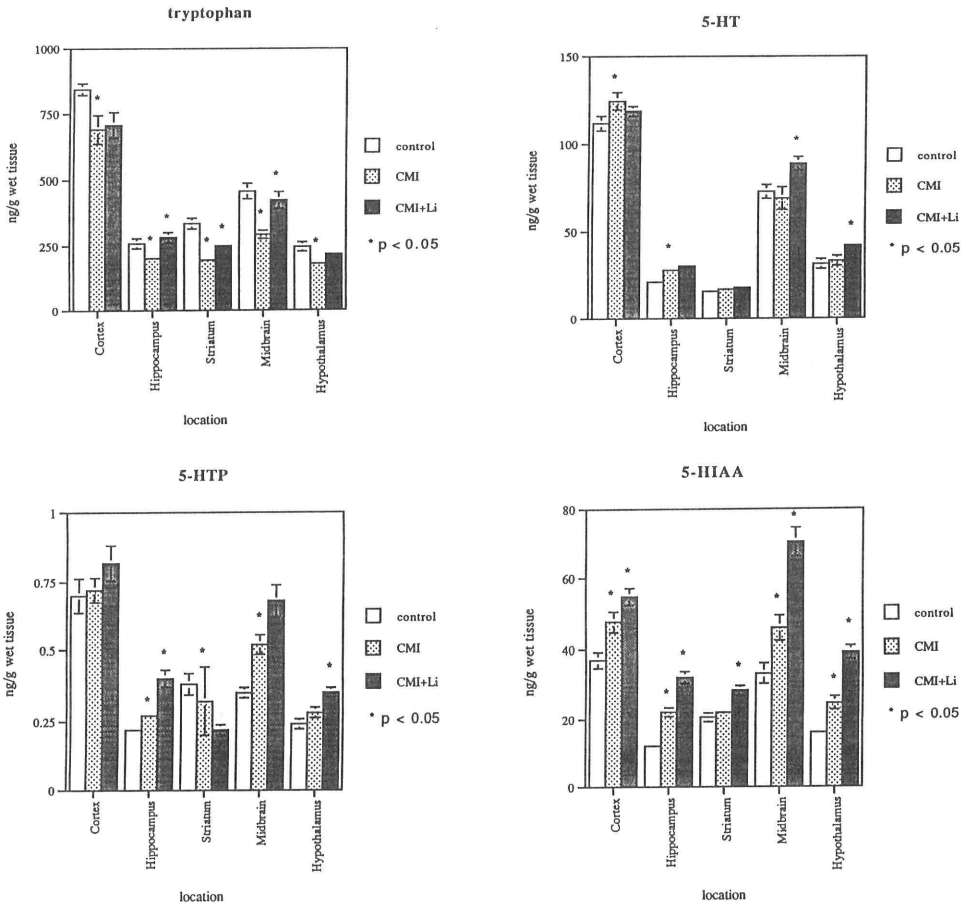


図 2 CMI 使用群での脳内各部位におけるインドールアミン系物質の濃度変化

HTP), ③ 5-hydroxytryptamine (5-HT), ④ 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA), ⑤ tyrosine, ⑥ dopamine (DA), ⑦ 3, 4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), ⑧ homovanillic acid (HVA), ⑨ nor-epinephrine (NE), ⑩ 3-methoxy-4-hydroxyphenyl glycol (MHPG)

結 果

各群の抗うつ薬摂取量, Li の血清中の濃度, そして各群における脳内インドールアミン, カテコールアミン及びそれらの代謝産物の濃度変化の結果を下記に示す。尚, 各群における測定物質の部位別濃度の平均値と標準誤差を示したグラフは図 2~7 に, 各物質の代謝経路と濃度変化の結果は図 8~15 に示す。(↑*: 上昇, ↑: 上昇傾向, ↓*: 低下, ↓: 低下傾向, →: 変化なし)。

1. 各群の抗うつ薬摂取量と Li の血清中の濃度

1 日平均摂取量より各抗うつ薬摂取量を概算すると, 1 日 1 匹当たり平均で CMI は CMI 群 6.3 mg, CMI+Li 群 6.0 mg, MAP は MAP 群 5.7 mg, MAP+Li 群 6.5 mg であったが, 遊び喰いがある為, これらよりは若干少な目と考えられる。

Li 血中濃度の平均値と標準誤差値は CMI+Li 群 0.47 ± 0.09 mEq/l (n=10), MAP+Li 群 0.50 ± 0.08 mEq/l (n=10) であった。

尚, 両者の間に Mann-Whitney U 検定を用いた 5% の危険率での有意差は認められなかった。

2. 対照群と CMI 単独投与群の比較

(1) インドールアミン系の変化

統計的有意差を認めたものは次の通りである。

tryptophan は全部位において低下した。5-HTP は「海馬」, 「中脳」で上昇, 「線状体」で低下した。

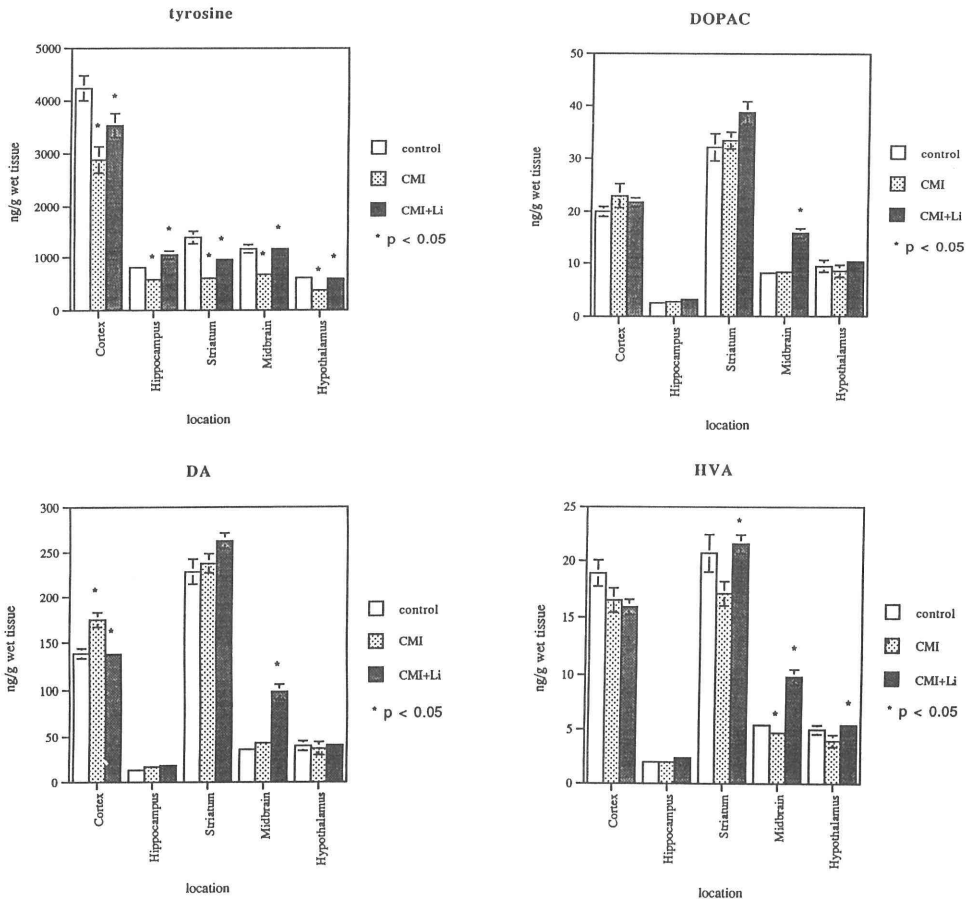


図 3 CMI 使用群での脳内各部位におけるカテコールアミン系物質の濃度変化 (その 1)

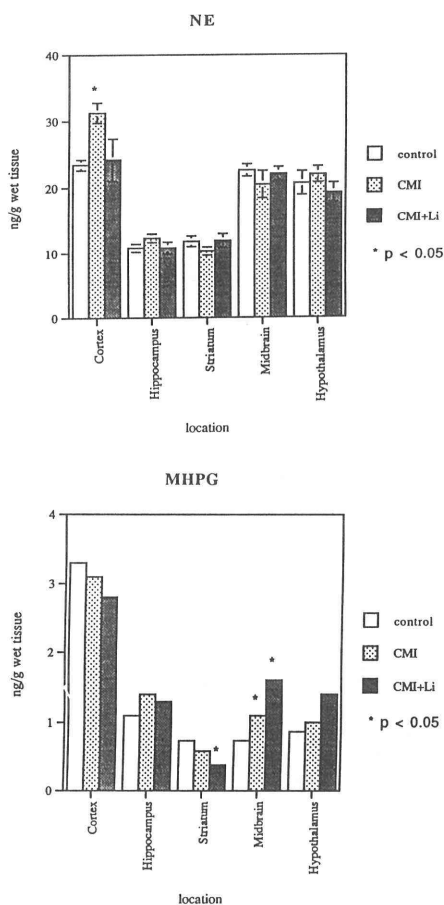


図 4 CMI 使用群での脳内各部位におけるカテコールアミン系物質の濃度変化 (その 2)

5-HT は「大脳皮質」, 「海馬」で上昇した。5-HIAA は「大脳皮質」, 「海馬」, 「中脳」及び「視床下部」で上昇した (図 2, 図 8 を参照)。

(2) カテコールアミン系の変化

統計的有意差を認めたものは次の通りである。

tyrosine は全部位において低下した。DA は「大脳皮質」で上昇した。DOPAC の変化はいずれの部位でも有意差は認められなかった。HVA は「中脳」で低下した。NE は「大脳皮質」で上昇した。MHPG は「中脳」で上昇した (図 3, 図 4 及び図 10 を参照)。

3. CMI 群と CMI+Li 群の比較

(1) インドールアミン系の変化

統計的有意差を認めたものは次の通りである。

tryptophan は「海馬」, 「線状体」及び「中脳」で上昇した。5-HTP は「海馬」, 「視床下部」で上昇した。5-HT は「中脳」, 「視床下部」で上昇した。5-

HIAA は全部位において上昇した (図 2, 図 9 を参照)。

(2) カテコールアミン系の変化

統計的有意差を認めたものは次の通りである。

tyrosine は全部位において上昇した。DA は「大脳皮質」で低下, 「中脳」で上昇した。DOPAC は「中脳」で上昇した。HVA は「線状体」, 「中脳」及び「視床下部」で上昇した。NE の変化はいずれの部位でも有意差は認められなかった。MHPG は「線状体」で低下, 「中脳」で上昇した (図 3, 図 4 及び図 11 を参照)。

4. 対照群と MAP 単独投与群の比較

(1) インドールアミン系の変化

統計的有意差を認めたものは次の通りである。

tryptophan は全部位において低下した。5-HTP は「線状体」で低下, 「中脳」で上昇した。5-HT は「中脳」で低下した。5-HIAA は「大脳皮質」, 「海馬」及び「視床下部」で上昇した (図 5, 図 12 を参照)。

(2) カテコールアミン系の変化

統計的有意差を認めたものは次の通りである。

tyrosine は全部位において低下した。DA, DOPAC 及び HVA は「視床下部」で低下した。NE は「線状体」で低下, 「視床下部」で上昇した。MHPG は「海馬」で低下した (図 6, 図 7 及び図 14 を参照)。

5. MAP 群と MAP+Li 群の比較

(1) インドールアミン系の変化

統計的有意差を認めたものは次の通りである。

tryptophan, 5-HTP, 5-HT 及び 5-HIAA は「海馬」で上昇した (図 5, 図 13 を参照)。

(2) カテコールアミン系の変化

統計的有意差を認めたものは次の通りである。

tyrosine は全部位において上昇した。DA は「中脳」で上昇した。DOPAC, HVA は「海馬」, 「中脳」で上昇した。NE, MHPG は「海馬」で上昇した (図 6, 図 7 及び図 15 を参照)。

考 察

抗うつ薬投与中に Li の追加投与を行なうと抗うつ効果が増強されることが臨床的に知られており³⁾, うつ病治療における新たな手段として多くの関心が寄せられている。そのメカニズムとして, 抗うつ薬の慢性投与がシナプス後部での 5-HT 受容体感受性亢進を起し, それに対し, 後から追加投与した Li がシナプス前部での 5-HT の合成あるい

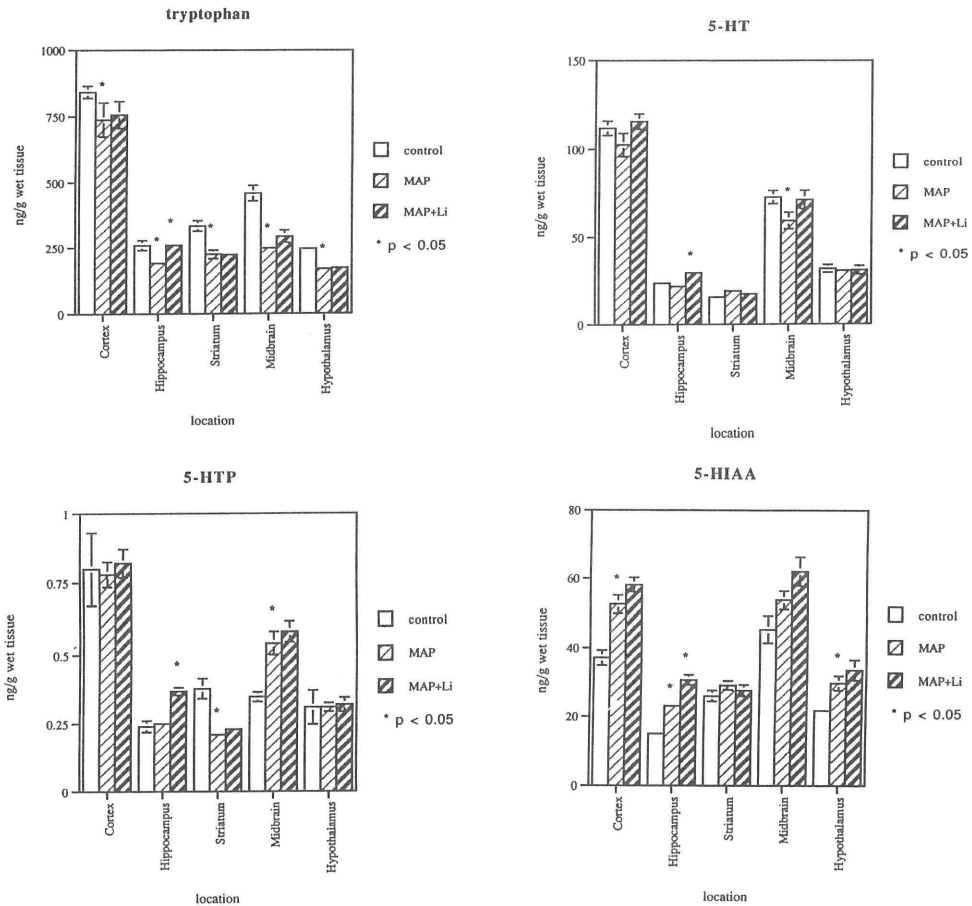


図 5 MAP 使用群での脳内各部位におけるインドールアミン系物質の濃度変化

は放出を増加させ、両者が相まって 5-HT 伝達が増強され、抗うつ効果が増強されるとする、脳内 5-HT 神経系機能の関与が推定されている⁷⁾が、一方、抗うつ薬の慢性投与によるシナプス後部の 5-HT 受容体の感受性亢進を疑問とする報告や⁸⁾、抗うつ薬と Li の投与順序は無関係であり、Li 追加併用投与による抗うつ作用増強機序に、抗うつ薬慢性投与による 5-HT 受容体感受性亢進は不必要とする報告⁹⁾もあり、その作用機序の解明は充分になされていない。今回我々は、5-HT 再取り込み阻害作用が強いと言われる⁴⁾ CMI と、NE 再取り込み阻害作用が強いと言われる⁵⁾ MAP の 2 種類の抗うつ薬を用いて、ラットに慢性経口投与を行ない、更に Li を追加併用投与し、脳内モノアミン及びその代謝産物の同時定量を行ない、その増強効果の機序を解明する一助として検討を行なった。

本研究における、インドールアミン系物質の濃度変化では、tryptophan は CMI 群、MAP 群いずれの単独投与群でも全部位において低下を認めた。これは血中から脳への tryptophan の移行が低下したためか、脳内 tryptophan の代謝が著しいためか、あるいはその他の機序が働いているためか、本実験のみでは明らかにすることは出来ないが、両薬物で共に tryptophan 濃度の低下を認めたことは興味深い所見と思われる。5-HTP は CMI 群では「海馬」及び「中脳」で上昇、「線状体」で低下、MAP 群では「中脳」で上昇、「線状体」で低下を認めた、5-HT は CMI 群では「大脳皮質」、及び「海馬」で上昇、MAP 群では「中脳」で低下を認めた。5-HIAA は CMI 群では「大脳皮質」、「海馬」、「中脳」及び「視床下部」で上昇、MAP 群では「大脳皮質」、「海馬」及び「視床下部」で上昇を認めた。

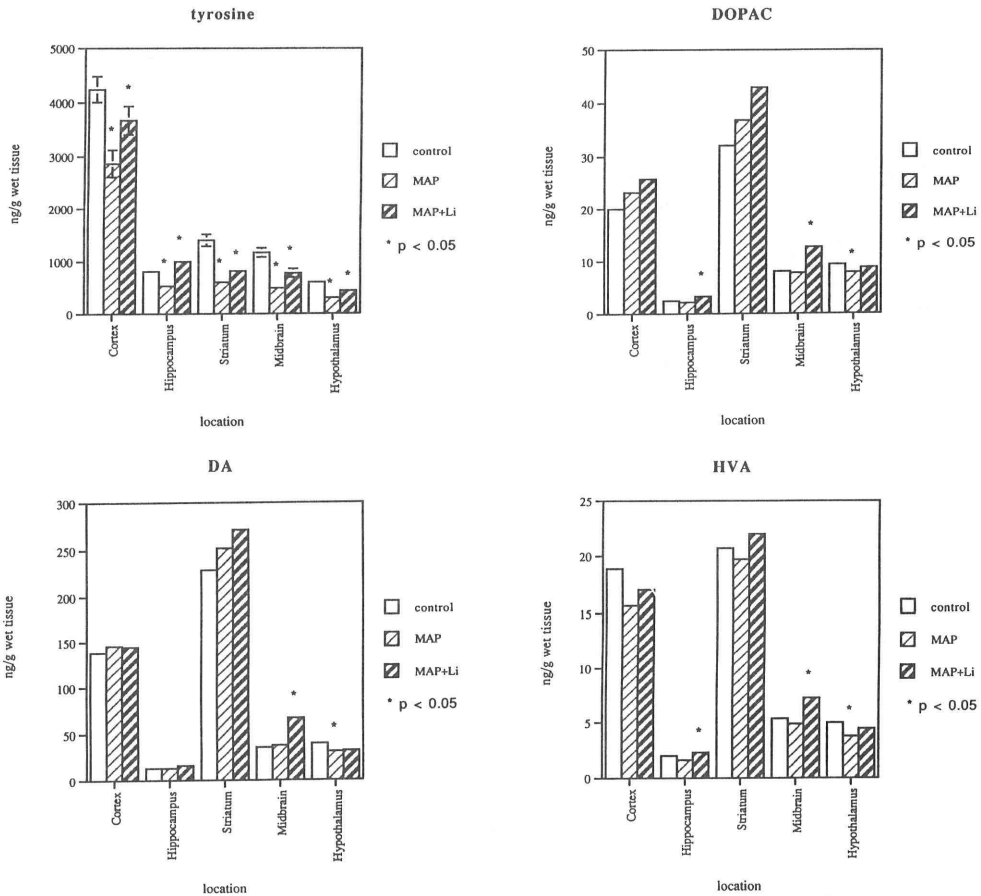


図 6 MAP 使用群での脳内各部位におけるカテコールアミン系物質の濃度変化 (その 1)

更に抗うつ薬単独投与群と Li 追加併用投与群との比較では, tryptophan は CMI+Li 群では「海馬」, 「線状体」及び「中脳」で上昇, MAP+Li 群では「海馬」で上昇を認めた。5-HTP は CMI+Li 群では「海馬」及び「視床下部」で上昇, MAP+Li 群では「海馬」で上昇を認めた。5-HT は CMI+Li 群では「中脳」及び「視床下部」で上昇, MAP+Li 群では「海馬」で上昇を認めた。5-HIAA は CMI+Li 群では全部位で上昇, MAP+Li 群では「海馬」で上昇を認めた。

即ち, CMI 単独投与により, 「大脳皮質」, 「海馬」, 「中脳」及び「視床下部」において, MAP 単独投与により, 「大脳皮質」, 「海馬」及び「視床下部」において各々認められた, tryptophan 濃度の低下を伴う 5-HT 代謝の亢進は, Li の追加投与により, CMI 使用群では前述の 4 部位において, MAP 使用群では

「海馬」において各々更なる亢進へと移行した結果が示された。これは抗うつ薬が持つ抗うつ作用を Li が増強する機序を説明している可能性があり, 示唆に富んでいると思われる。

次にカテコールアミン系物質の濃度変化では, tyrosine は CMI 群, MAP 群いずれの単独投与群でもすべての部位で低下を認めた。その他の主な変化は, CMI 群の「大脳皮質」で DA 及び NE の上昇, 「中脳」で HVA の低下, MHPG の上昇を認めた。MAP 群の「視床下部」で DA, DOPAC 及び HVA の低下, NE の上昇, 「線状体」で NE 及び「海馬」で MHPG の低下を認めた。

抗うつ薬単独投与群と Li 追加併用投与群との比較では, tyrosine は Li 追加投与によりすべての部位で上昇を認めた。その他の主な変化は, 「中脳」において CMI+Li 群及び MAP+Li 群の両群とも

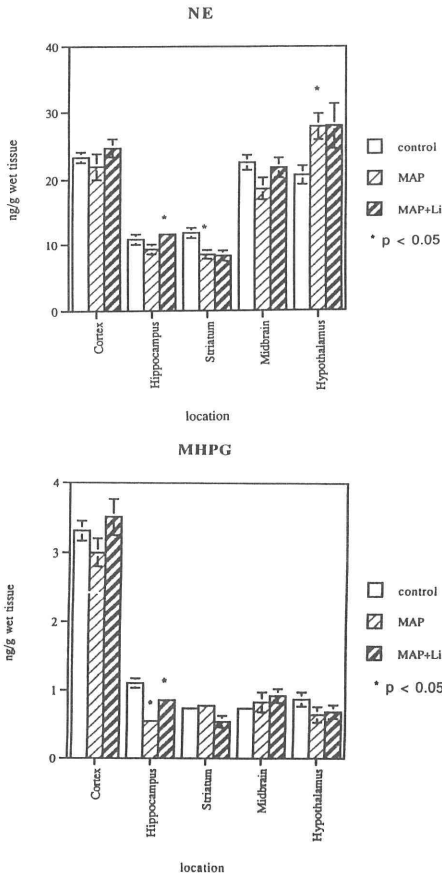


図 7 MAP 使用群での脳内各部位におけるカテコールアミン系物質の濃度変化 (その 2)

DA, DOPAC 及び HVA の上昇, CMI+Li 群で MHPG の上昇を認めた。また MAP+Li 群の「海馬」において DOPAC, NE, HVA 及び MHPG の上昇を認め、「中脳」においてもこの傾向は認められた。

前述のとおり, CMI 及び MAP は各々, 5-HT 及び NE 再取り込み阻害作用が強いと言われる抗うつ薬であり⁴⁾⁵⁾, 各々の慢性投薬後のラット脳内モノアミン及び代謝産物に及ぼす影響についての報告は CMI に関しては, 全脳での 5-HIAA 濃度の上昇¹⁰⁾, 全脳での 5-HT 濃度の上昇¹¹⁾, 大脳皮質での NE 代謝回転低下の可能性を指摘する報告¹²⁾ など様々であり, MAP に関しては, その慢性投与では, 脳内のモノアミン動態に対し, 変化を及ぼさないとする報告¹¹⁾¹³⁾¹⁴⁾ が多いが, 本実験の結果からは, 両薬物とも 5-HT, DA 及び NE の代謝に各々影響を与えて

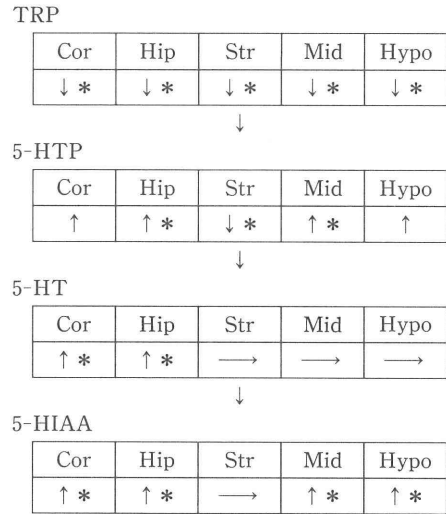


図 8 インドールアミン代謝及び濃度変化 対照群と CMI 群の比較 * P<0.05

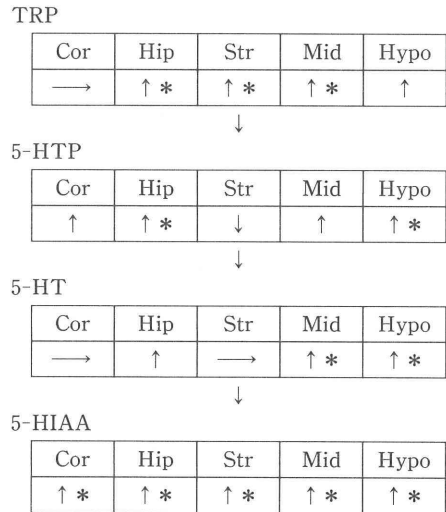


図 9 インドールアミン代謝及び濃度変化 CMI 群と CMI+Li 群の比較 * P<0.05

いる可能性が推察される。こうした面を考え合わせ, 本実験の結果をまとめると, Li 追加投与は, CMI 及び MAP 両抗うつ薬単独投与による tryptophan と tyrosine の濃度低下を上昇させる作用がある。更に Li 追加投与は, CMI 使用群では「大脳皮質」, 「海馬」, 「中脳」及び「視床下部」において, 一方, MAP 使用群では「海馬」において抗うつ薬単独投与による 5-HT 代謝の亢進を促進させる作用があると認められる。即ち, Li 追加投与は, 両抗うつ薬単

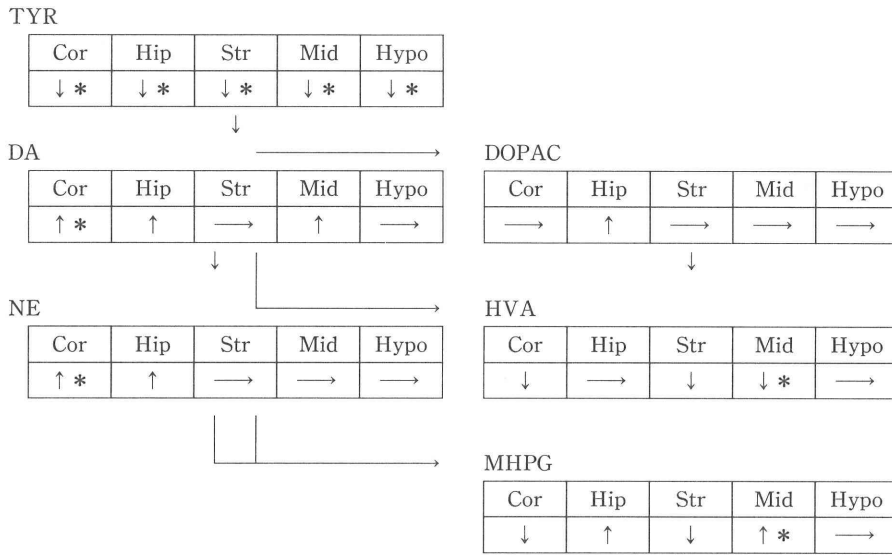


図 10 カテコールアミン代謝及び濃度変化。対照群と CMI 群の比較 * P<0.05

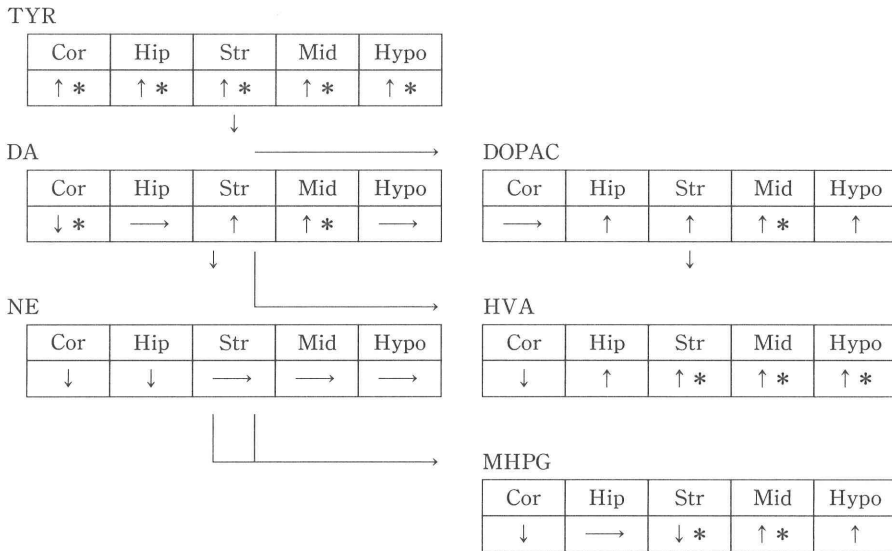


図 11 カテコールアミン代謝及び濃度変化。CMI 群と CMI+Li 群の比較 * P<0.05

独投与により亢進した 5-HT 代謝を, tryptophan の脳内濃度を増加させながら増強させ, これによって抗うつ効果を増大させているのではないかの仮説が示唆されると思われる。

以上, 抗うつ薬に Li の追加併用投与を行なった際に見られる抗うつ作用増強効果について, ラット脳内モノアミン系物質の動態から考察を進めたが, 今回の実験は概括的なものである。Li 慢性投与後のラット脳内モノアミン及び代謝産物に及ぼす影響につ

いても, 全脳⁶⁾, 海馬¹⁵⁾での 5-HT 代謝回転亢進, 投与期間の違いによる NE 代謝回転の変化¹⁶⁾¹⁷⁾, あるいは, DA 代謝回転における部位差¹⁷⁾¹⁸⁾などが指摘されているが, 今後, Li 単独投与時の諸変化の比較検討や, 各薬物の用量依存性及び投与期間による違いの検討などを加え, 更に考察を進める必要があると思われる。

また最近, 抗うつ薬及び Li の作用機序に関する研究は多岐に亘っている。受容体研究では抗うつ薬

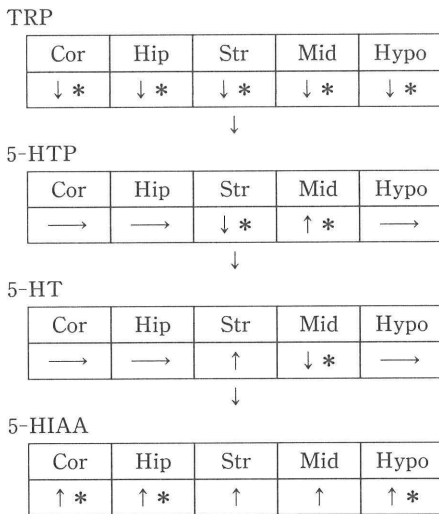


図 12 インドールアミン代謝及び濃度変化
対照群と MAP 群の比較 * P<0.05

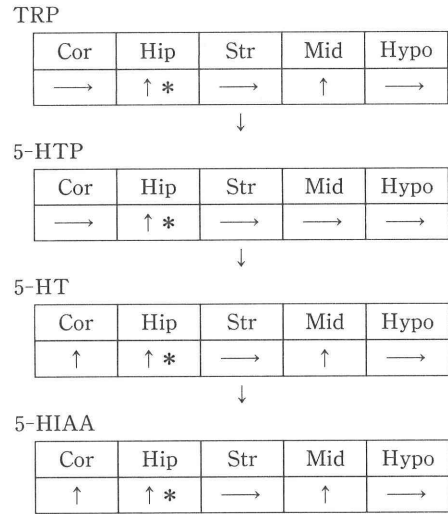


図 13 インドールアミン代謝及び濃度変化
MAP 群と MAP+Li 群の比較
* P<0.05

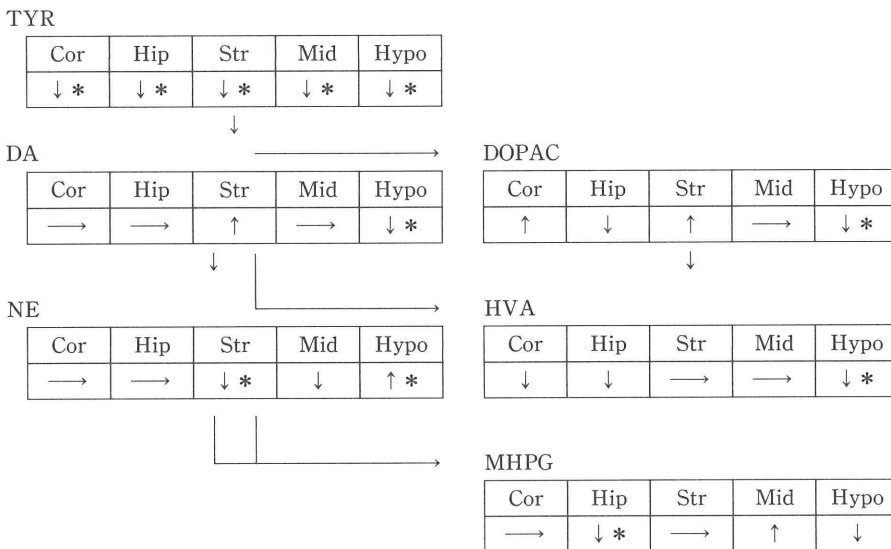


図 14 カテコールアミン代謝及び濃度変化, 対照群と MAP 群の比較 * P<0.05

の慢性投与により β 受容体, 5-HT₂ 受容体が減少し, これらが抗うつ作用に関係しているとする報告¹⁹⁾や, β 受容体の減少は, 5-HT 神経系の機能が健全に維持されていることが必要として, 各種神経伝達は相互に関連し合うとする研究結果²⁰⁾も得られている。細胞内情報伝達系における抗うつ薬の作用についての研究は, 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

るとの報告²¹⁾や, β 受容体刺激を adenylate cyclase に伝達する GTP (guanosine triphosphate) 結合調節蛋白質に対する抗うつ薬の作用に関する研究²²⁾, あるいはイノシトールリン脂質に対する作用に関する研究²³⁾等数多くなされる様になっており, 抗うつ薬の作用点が多岐に亘ることが推測される。一方, Li の作用部位に関しても, 最近では GTP 結合調節蛋白質に対する影響²⁴⁾の他, mRNA に対する Li の作

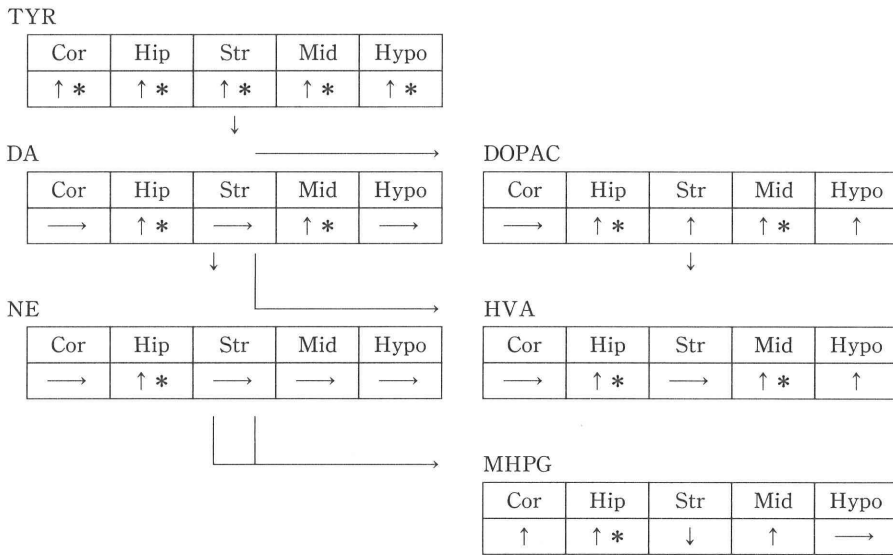


図 15 カテコールアミン代謝及び濃度変化。MAP 群と MAP+Li 群の比較 * P<0.05

用に関する研究²⁵⁾²⁶⁾も進んでおり、Li が核から酵素や受容体が合成される過程にいたるまで影響を及ぼしている可能性が示唆されている。

以上の様に、抗うつ薬及び Li の作用点は多岐に亘る可能性が推測され、脳内モノアミン系物質代謝の観点のみからは、Li の抗うつ薬に対する効果増強作用を解明することは困難であり、その解明にあたっては今後は更に多方面からの研究、検討を加味して行く必要があると考えられる。

結 語

Lithium carbonate の抗うつ薬に対する効果増強作用を解明する一助として、clomipramine 及び maprotiline を用い、Lithium carbonate を追加併用投与を行なった上で、ラット脳内インドールアミン、カテコールアミン及びそれらの代謝産物の濃度を「大脳皮質」、「海馬」、「線状体」、「中脳」及び「視床下部」の 5 部位について測定し、対照群、抗うつ薬単独投与群及び Lithium carbonate 追加併用投与群に分け、比較検討を行ない、以下の結果が得られた。

1. clomipramine 及び maprotiline 両薬物の単独投与により認められた tryptophan と tyrosine の濃度の低下は、Lithium carbonate の追加投与により上昇した。
2. 両抗うつ薬の単独投与による 5-HT 代謝亢進

を示唆する所見は、Lithium carbonate の追加投与により更に増強された。これらの所見は、clomipramine 使用群では「大脳皮質」、「海馬」、「中脳」及び「視床下部」において、maprotiline 使用群では「海馬」において認められた。

3. Lithium carbonate 追加投与は、両抗うつ薬の単独投与により亢進した 5-HT 代謝を tryptophan の脳内濃度を増加させながら増強させ、これが抗うつ効果増強に関連している可能性が示唆された。

謝辞 稿を終えるにあたり、御指導、御校閲をいただいた東京医科大学精神医学教室清水宗夫教授に深謝いたしますとともに、終始御教示、御助言をいただきました三浦四郎衛名誉教授、池内憲夫助手、引場智助手、錦織靖医員に厚く御礼申し上げます。また、御協力頂きました教室の諸先生方に感謝の意を表します。

尚、本論文の要旨は、第 23 回日本神経精神薬理学会年会において発表した。

文 献

- 1) 小山 司：リチウム、その他の気分安定薬. 神経精神薬理 13:153~156, 1990.
- 2) 寺尾 岳, 谷 幸夫, 一井貞明: Lithium carbonate が「2 度効き」した妄想性うつ病の 1 例—抗うつ剤に対する potentiation と単独の抗うつ効果をめぐって—. 精神科治療学 3(5):755~761, 1988.

- 3) Austin, M.P.V., Souza, F.G.M. and Goodwin, G. M.: Lithium augmentation in antidepressant-resistant patients A quantitative analysis. *Brit. J. Psychiat.* **159**: 510~514, 1991.
- 4) 高橋 良: うつ病研究の新しい発展. *神経精神薬理* **4**: 149~167, 1982.
- 5) Baumann, P.A. and Maitre, L.: Neurobiochemical aspects of maprotiline (Ludiomil) action. *Journal of International. Medical. Research.* **7**: 391~400, 1979.
- 6) 池田良一: 気分安定薬の作用機序に関する研究—Li, CBZ 及び VPA 慢性投与時のラット脳内 MA 濃度の変化—. *薬物精神行動* **13**: 295~307, 1993.
- 7) Heninger, G.R., Charney, D.S. and Sternberg, D. E.: Lithium carbonate augmentation of antidepressant treatment. *Arch. Gen. Psychiatry.* **40**: 1335~1342, 1983.
- 8) Nelson, J.C. and Byck, R.: Rapid response to lithium in phenelzine nonresponders. *Brit. J. Psychiat.* **141**: 85~86, 1982.
- 9) Pande, A.D. and Max, P.: A lithium-tricyclic combination for treatment of depression. *Am J. Psychiat.* **142**: 1228~1229, 1985.
- 10) Van Wijk. M., Meisch, J.J. and Korf, J.: Metabolism of 5-HT and levels of tricyclic antidepressant drugs in rat brain after acute and chronic treatment. *Psychopharmacol.* **55**: 217~223, 1977.
- 11) Sugrue, M.F.: Changes in rat brain monoamine turnover following chronic antidepressant administration. *Life Sci.* **26**: 423~429, 1980.
- 12) 引場 智: 抗うつ薬慢性投与のラット脳内モノアミン及びその代謝産物濃度に及ぼす影響. *東医大誌* **50** (2): 250~261, 1992.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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 [II], 金剛出版, 東京, 1992.
- 16) Greenspan, K., Aronoff, M.S. and Bogdanski, D. F.: Effects of lithium carbonate on turnover and metabolism of norepinephrine in the rat brain—correlation to gross behavioral effects. *Pharmacology.* **3**: 129~136, 1970.
- 17) Corrodi, H., Fuxe, K. and Schou, M.: The effect of prolonged lithium administration on cerebral monoamine neurons in the rat. *Life Sci* **8**: 643~651, 1969.
- 18) Ahluwalia, P. and Singhal, R.L.: Effect of low-dose lithium administration and subsequent withdrawal on biogenic amines in rat brain. *Br. J. Pharmacol.* **71**: 601~607, 1980.
- 19) 小山 司: 抗うつ薬と脳内受容体. *臨床精神医学* **16** (9): 1261~1275, 1987.
- 20) 渡辺昌祐・横山茂生: 抗うつ薬の選び方と使い方. 新興医学出版, 東京, 1984.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 森下 茂: 情報伝達系としてのイノシトールリン脂質と躁うつ病治療薬. *薬物・精神・行動* **11**: 177~185, 1991.
- 24) Avissar, S. et al: Lithium inhibits adrenergic and cholinergic in GTP binding in rat cortex. *Nature.* **311**: 440~442, 1988.
- 25) Dorien, J.P. et al: Lithium ions induce prestalk-associated gene expression and inhibit prepore gene in *Dictyostelium discoideum*. *J. Cell Science.* **93**: 205~210, 1989.
- 26) Subbiah, P.S. et al: Lithium increases rat Striatal beta and gamma-preprotachykinin messenger RNA_{s1}. *J. Pharmacol. Experi. Therap.* **248**: 1297~1301, 1989.

The Mechanism of Lithium Potentiation to Antidepressants Effect on Concentrations of Monoamines and their Metabolites in Rat Brain

Takamichi MAEZAWA

Department of Neuropsychiatry, Tokyo Medical College
(Director : Prof. Muneo SHIMIZU)

Supplemental administration of lithium carbonate (Li) during antidepressant administration enhances the antidepressant effect, although the mechanism of action remains unknown. We administered oral clomipramine (CMI) or maprotiline (MAP) continuously to rats, then added Li as a combination treatment. Monoamine substances in the brain were measured in order to examine the mechanism of antidepressant potentiation by Li.

Rats were divided into CMI, CMI+Li, MAP and MAP+Li, and control groups. All groups received CMI or MAP for 14 days. Li was administered supplementally during the last 7 days. Blood Li levels were 0.47 ± 0.09 and 0.50 ± 0.08 mEq/l in the CMI+Li and MAP+Li groups, respectively. On day 14, a rat was decapitated after the head was microwave-irradiated, and the brain was segmented. Monoamine substances in the cerebral cortex, hypothalamus, hippocampus, corpus striatum and midbrain were measured using a neurochemical analyzer (Neurochem®, ESA, Inc., USA). The results were analyzed statistically by the U-test ($p < 0.05$).

Our results suggested that both CMI and MAP affected the metabolism of 5-hydroxytryptamine (5-HT), dopamine and norepinephrine. Tryptophan and tyrosine concentrations, which were reduced with CMI or MAP alone, were increased by supplemental Li administration. 5-HT metabolism, which was enhanced with CMI or MAP alone, was further augmented by supplemental Li administration in the cerebral cortex, hippocampus, midbrain and hypothalamus in the CMI+Li group and in the hippocampus in the MAP+Li group. These results suggest that supplemental Li administration, while increasing the brain tryptophan concentration, augments the already enhanced 5-HT metabolism, which may partly explain the mechanism of the potentiation of antidepressant effect of both antidepressants by Li.

<Key words> Lithium, Potentiation, Clomipramine, Maprotiline, Rat brain.
