

4

Lithium(Li), Carbamazepine(CBZ), Valproic acid(VPA)長期投与後のラット海馬モノアミンおよび関連物質濃度の変化

(精神神経科) ○包 海燕, 池田良一, 高橋丈夫, 錦織 靖, 引場 智, 近藤雅則, 池内憲夫, 清水 宗夫

気分安定薬の作用機序を脳内モノアミン濃度の観点から探る目的で、その代表的薬物であるLi, CBZ, VPAを長期(28日間)投与後海馬を摘出し、モノアミンおよび関連物質濃度を測定した。この結果をこれら3薬物を14日間投与し全脳内濃度を測定した以前の報告(文献)のデータと比較検討した。方法は文献と同様のため省くが参照されたい。

海馬においては、3薬物群ともTryptophan(TRP)濃度は変化がないのに、5-HT、5-HIAA濃度は対照群に比べ上昇していた。しかし、Tyrosine、L-DOPA、DA、3-O-MDOPA、HVA濃度に関しては3薬物群で共通した変化は認められなかった。この結果は3薬物の気分安定作用が、Catecholeamine系よりもむしろIndoleamine系を通じて発揮される可能性を示唆していると思われる。以前の報告では全脳において3群ともTRP、5-HT、5-HIAAの増加がみられた。また短期(3日間)投与の予備的実験(海馬)でTRPは増加するが5-HT、5-HIAAはさほどの変化を示さなかった。これらを考慮すると、TRPの全脳と海馬での濃度の相違は、海馬の5-HT神経は起始核が存在せず、B8から放射する終末部のみがあることから説明されたと考えられた。すなわち3薬物の投与を開始するとまずTRPの脳内取り込み量が増加し濃度が上昇し、これを基に5-HTの貯蔵が増加し放出量の増加が促され5-HIAA濃度が上昇する。これに伴い海馬のTRP濃度は無処置群と差がなくなるのではないかと考えられた。

上記の機序が3薬物の気分安定薬としての機序を示すものであるとするには、現段階では十分なデータとは言えない。しかし異なる範疇に分類される3薬物が、臨床的に気分安定作用が発現する時期に、気分との関係を論じられている海馬の5-HT伝達に関わる類似の変化を示すことはきわめて興味深い。こうした変化が受容体およびセカンドメッセンジャーの変化や、他のニューロンとのインターアクションを引き起こす可能性もあり、さらに興味深い。

(文献)薬物・精神・行動 13: 295-307 (1993)

5

ラット新生児交感神経節前神経細胞における内向き $K^+$ 電流の性質

(生理学第一) ○宮崎 武文、小林 春雄  
登坂 恒夫

以前より我々は、微分干渉顕微鏡の直視下で同定される交感神経節前神経細胞の細胞体より、スライスパッチ法を用いて種々の膜電流が記録されることを報告してきた。今回は内向き整流電流の解析を試みたので報告する。

保持電位 $-72\text{ mV}$ より過分極矩形波を加えることで、 $-90\text{ mV}$ 付近よりも過分極側で活性化され、電位依存的に増大する、活性化の時間経過が非常に早い内向き電流が観察された。この電流は $1\text{ mMCs}^+$ あるいは $100\text{ }\mu\text{M Ba}^{2+}$ を含む灌流液中で可逆的に抑制された。テール電流の解析では明白な反転は得られなかったが、テール電流が0になる膜電位を内向き電流の平衡電位( $E_{\text{irr}}$ )と仮定して以下の解析を行なった。灌流液中の $K^+$ 濃度を増加させると $E_{\text{irr}}$ は脱分極側に移動し、その値は細胞内外の $K^+$ 濃度よりネルンストの平衡式によって計算した $K^+$ の平衡電位( $E_K$ )と非常に良く一致した。各外液 $K^+$ 濃度において $I-V$ 曲線から読み取った電流値と $E_{\text{irr}}$ より、各膜電位におけるコード・コンダクタンスを計算した結果により、内向き電流コンダクタンスの電位依存性と外液 $K^+$ 濃度依存性が示された。また各膜電位における内向き電流チャンネルの活性化の程度はボルツマンの等式で計算された活性化曲線と非常に良く一致した。正常灌流液中の活性化曲線において、静止膜電位である $-65\text{ mV}$ 付近では、コンダクタンスは完全に不活性化していた。さらに半活性化電位は外液 $K^+$ 濃度の増加に伴いネルンストの平衡式に従って脱分極側に移動することが示された。

以上の結果、すなわち1) 活性化の時間経過が非常に早く、2) 低濃度 $Ba^{2+}$ 感受性の純粋な $K^+$ 電流であり、3) 静止膜電位付近では完全に不活性化しており、4) 最大コンダクタンスおよびその活性化が外液 $K^+$ 濃度依存性であることから、この神経細胞における内向き整流電流は、脊髄内の運動神経細胞等で知られている $I_{\text{A}}$ あるいは $I_{\text{H}}$ タイプの電流ではなく、モルモット嗅皮質神経細胞の $I_{\text{fast}}$ あるいはカエル骨格筋線維等の古典的な異常整流電流に類似していると結論された。また、静止膜電位付近では完全に不活性化していることから、この内向き電流が単独で静止膜電位形成に寄与しているとは考え難いが、他の神経細胞で報告されているように、他のコンダクタンスあるいはポンプなどと共役して電位変化を担うものと推測される。