

## イミプラミンの抗うつ効果発現におけるドパミン D<sub>2</sub> 受容体の役割

大 関 三 夫                      辻                      稔                      武 田 弘 志

松 宮 輝 彦

東京医科大学薬理学講座

【要旨】 本研究では、マウスの強制水泳試験を用いて、イミプラミンの抗うつ効果に対するドパミン D<sub>2</sub> 受容体作動薬プロモクリプチンおよび拮抗薬スルピリドの影響について検討した。プロモクリプチン (0.3, 3, 10 mg/kg, i.p.) は、投与後 30-90 分でマウスの自発運動活性を抑制したが、投与後 90 分以後では逆に亢進した。一方、スルピリド (3, 30 mg/kg, i.p.) は、マウスの自発運動活性に対して著明な影響を及ぼさなかった。強制水泳試験において、イミプラミン (5, 15, 30 mg/kg, i.p.) は、マウスの無動時間を用量依存的かつ有意に短縮したが、プロモクリプチン (0.3, 1, 3 mg/kg, i.p.) およびスルピリド (0.3, 10, 30 mg/kg, i.p.) は有意な効果を示さなかった。イミプラミンの無動時間短縮作用は、プロモクリプチン (0.3, 3 mg/kg, i.p.) を強制水泳開始 30 分前に併用投与することにより抑制されたが、90 分前投与では影響を受けなかった。一方、スルピリド (3, 30 mg/kg, i.p.) は、強制水泳開始の 30 分および 90 分前投与いずれによっても、イミプラミンの無動時間短縮作用を抑制した。以上の結果より、イミプラミンの抗うつ効果の発現機構において、ドパミン D<sub>2</sub> 受容体が調節的役割を担っていることが示唆された。

### はじめに

近年、本邦では、選択的セロトニン再取り込み阻害薬およびセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬が相次いで市場導入され、うつ病治療における第一選択薬として使用されている。一方、これに伴い、従来うつ病治療に汎用されてきた三環系抗うつ薬の使用量は減少傾向にあるが、重症うつ病あるいは精神病を伴ううつ病の薬物治療においては未だ重要な位置を占めている。さらに、これら治療薬の有効率は 60~70% に留まっているのが現状であり、治療抵抗性うつ病への対応が臨床上大きな課題となっている<sup>1)</sup>。

うつ病の薬物治療では、患者の症状に基づいて治療薬の選択がなされているが、実際、それら選択した抗うつ薬がどの程度の有効性を示すかを的確に予測することは困難である<sup>2)</sup>。また、治療抵抗性のうつ病に対しては、従来の抗うつ薬に、リチウム、トリヨードチ

ロンあるいはレボチロキシンなどを併用する試みがなされているが<sup>3-5)</sup>、いずれも臨床における検討が先行しており、これら薬物併用療法の妥当性を裏付けるような基礎データは乏しいのが現状である。したがって、臨床において科学的根拠に基づいた薬物療法が行われるためには、うつ病の薬物治療に関する基礎医学研究を積極的に行ない、得られた成果を臨床の場に還元することが重要である。

従来、セロトニンやノルアドレナリン神経系のみならず、ドパミン神経系に作用する薬物の中にも、うつ病に有効なものがあることが報告されている。例えば、ドパミン D<sub>2</sub> 受容体作動薬であるプロモクリプチンおよび拮抗薬であるスルピリドは、ともうつ病に対して改善効果を示すことが明らかにされている<sup>6-8)</sup>。さらに、治療抵抗性うつ病においては、従来の抗うつ薬にプロモクリプチンを併用する試みがなされており、特に、イミプラミンに代表される三環系抗

2004 年 8 月 20 日受付、2004 年 9 月 28 日受理

キーワード: イミプラミン、プロモクリプチン、スルピリド、ドパミン D<sub>2</sub> 受容体、強制水泳試験、マウス  
(別冊請求先: 〒 160-8402 東京都新宿区新宿 6-1-1)

うつ薬とプロモクリプチンとの併用が有効であることが知られている<sup>2-4)</sup>。しかしながら、これら薬物併用療法に関する基礎医学的検証は未だなされておらず、臨床的有用性を支持する薬理学的根拠は得られていない。

現在、うつ病の動物モデルとして、強制水泳モデル、尾懸垂モデル、嗅球摘出モデル、学習性絶望モデル、胎生期ストレスモデル、慢性緩和ストレスモデルなどが開発されている<sup>9)</sup>。これらモデルの中で、特に、Porsoltら<sup>10,11)</sup>によって開発された強制水泳モデルは、試験薬物の抗うつ効果を簡便かつ迅速に評価することが可能であることから最も汎用されている。本研究では、マウスの強制水泳モデルを用いて、イミプラミンの抗うつ効果に及ぼすプロモクリプチンおよびスルピリド併用投与の影響について検討し、抗うつ効果発現機序におけるドパミン D<sub>2</sub> 受容体の役割について考察を加えた。さらに、実験動物の自発運動活性を変化させる薬物は、強制水泳試験においてうつ様症状の指標となる無動行動に非特異的な影響をもたらすことが考えられること、また、これまでに、ドパミン神経系に作用する薬物は、自発運動活性に影響を及ぼすことが知られていること<sup>14,15)</sup>を踏まえ、プロモクリプチンおよびスルピリドのマウス自発運動活性に及ぼす影響についても併せて検討した。

## 研究材料および方法

### 1. 実験動物

実験には、体重 26.4 g~35.3 g の健常な ICR 系雄性マウス (日本チャルスリバー) を用いた。マウスは予備飼育および実験期間を通じて、室温 21±1°C、湿度 55±5% の恒温恒湿条件下で飼育した。また、固形飼料 (動物繁殖固形飼料 CE-2、日本クレア株式会社) および飲料水 (水道水) は自由摂取とし、明暗条件は、8 時点灯~20 時消灯の 12 時間サイクルとした。

### 2. 使用薬物

実験には、メタンスルホン酸プロモクリプチン (ドパミン D<sub>2</sub> 受容体作動薬: ICN Biomedicals, Inc.)、スルピリド (ドパミン D<sub>2</sub> 受容体拮抗薬: 和光純薬工業株式会社) および塩酸イミプラミン (三環系抗うつ薬: 和光純薬工業株式会社) を用いた。プロモクリプチンは、生理食塩液に懸濁し少量の 0.1 N 塩酸 (最終濃度 0.05% 以下) を加えて溶解した後に、生理食塩液で希釈した。また、スルピリドは、生理食塩液に懸濁し 0.1 N 塩酸を加えて溶解した後に、0.1 N 水酸化ナト

リウムにて中和し、生理食塩液で希釈した。イミプラミンは、生理食塩液に溶解した。尚、各薬物は、10 ml/kg の容量で腹腔内投与 (i.p.) した。

### 3. 自発運動活性の測定

マウスの自発運動活性の測定は、測定ケージ内でのマウスの動きを赤外線センサーにより自動的に検出し定量化することができる自発運動量測定解析システム (SUPER-MEX、室町機械) を用い、著者ら<sup>14,15)</sup>の方法に従って行った。マウスを自発運動測定用ケージ内に入れ 90 分間放置した後、プロモクリプチン、スルピリドあるいは溶媒を投与し、その直後より 10 分間隔で 180 分間、自発運動活性の変化を経時的に測定した。

### 4. 強制水泳試験

マウス強制水泳試験は、Porsolt らの方法<sup>10,11)</sup>を改良した著者ら<sup>12,13)</sup>の方法に従って行った。強制水泳用水槽には、水温 24±1°C の水を高さ 15 cm まで満たしたプラスチック製の透明な円筒型水槽 (内径 19 cm、高さ 25 cm) を用い、試験は、コンディショニングセッションとテストセッションの 2 セッションで行なった。コンディショニングセッションでは、水槽内にマウスを入れ、15 分間強制水泳を負荷した。コンディショニングセッション終了後はマウスをすみやかに飼育ケージに戻し、24 時間後にテストセッションを開始した。テストセッションでは、試験薬物あるいは溶媒を投与した後に再度マウスを水槽に入れ、マウスが無動で浮いている時間 (無動時間) を赤外線センサー (SUPER-MEX、室町機械) により 5 分間測定し、この無動時間の短縮を抗うつ様効果発現の指標とした。尚、イミプラミンは、テストセッション開始の 30 分前に投与した。また、プロモクリプチンおよびスルピリドは、テストセッション開始の 30 あるいは 90 分前に投与した。

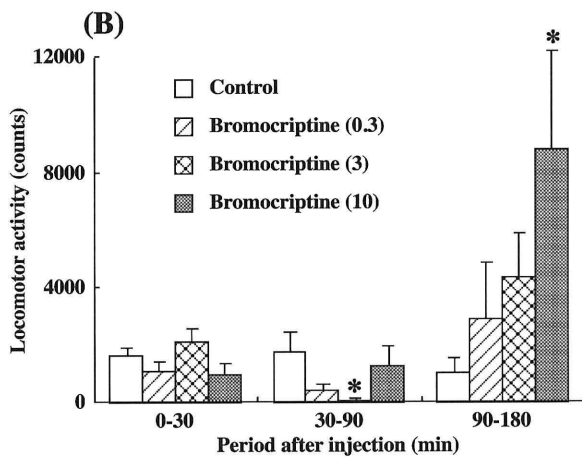
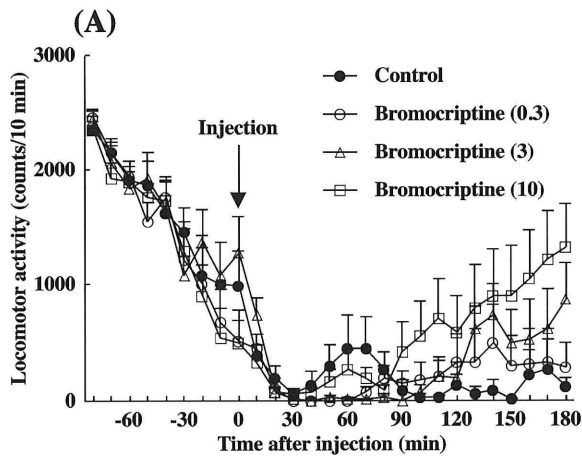
### 5. 統計処理

実験結果は平均値±標準誤差で示した。対照群との統計学的有意差検定は、モンテカルロ・シミュレーションによる擬似的非復元標本再抽出法による検定 (MULTTEST procedure, SAS system ver.8.20) により行ない、危険率 5% 未満 (p<0.05) を有意差とした。

## 結 果

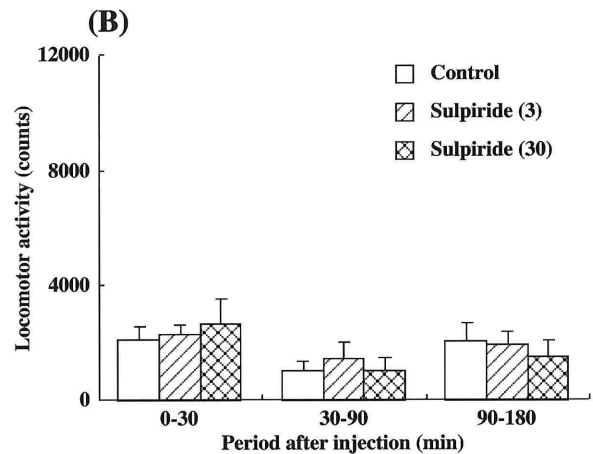
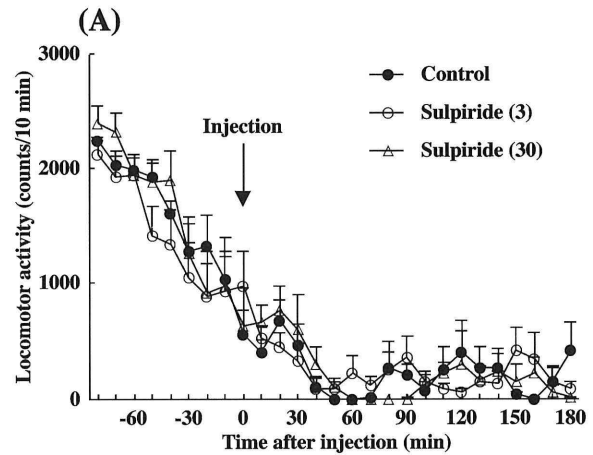
### 1. マウス自発運動に及ぼすプロモクリプチンおよびスルピリドの影響

マウス自発運動活性に及ぼすプロモクリプチンお



**Fig. 1** Effects of bromocriptine on mouse locomotor activity. Locomotor activity counts in each 10-min segment were recorded for 90 min before administration and for 180 min following administration of drug or vehicle. Time-course of changes in locomotor activity and total locomotor activity for 0–30 min, 30–90 min and 90–180 min after drug or vehicle administration are shown in panels (A) and (B), respectively. Each point and column represents the mean with S.E.M. of 8 mice. \* $p < 0.05$  vs. control group.

よびスルピリドの影響を Fig. 1 および 2 に示した。自発運動活性の経時的変化を検討したところ、プロモクリプチン (0.3, 3 mg/kg, i.p.) 投与群では、投与後 30–90 分間で一過性に自発運動活性の低下が認められた。一方、投与後 90 分以降では、プロモクリプチン (0.3, 3, 10 mg/kg, i.p.) 投与群において、自発運動活性の用量依存的な亢進が誘発された (Fig. 1)。また、スルピリド (3, 30 mg/kg, i.p.) の投与は、自発運動活性に有意な影響を与えなかった (Fig. 2)。強制水泳試験では、試験薬物の投与により自発運動活性が亢進した場合、それに起因して無動行動が減少し見かけ上抗うつ効果が発現したものと評価される危険性があることから、無動

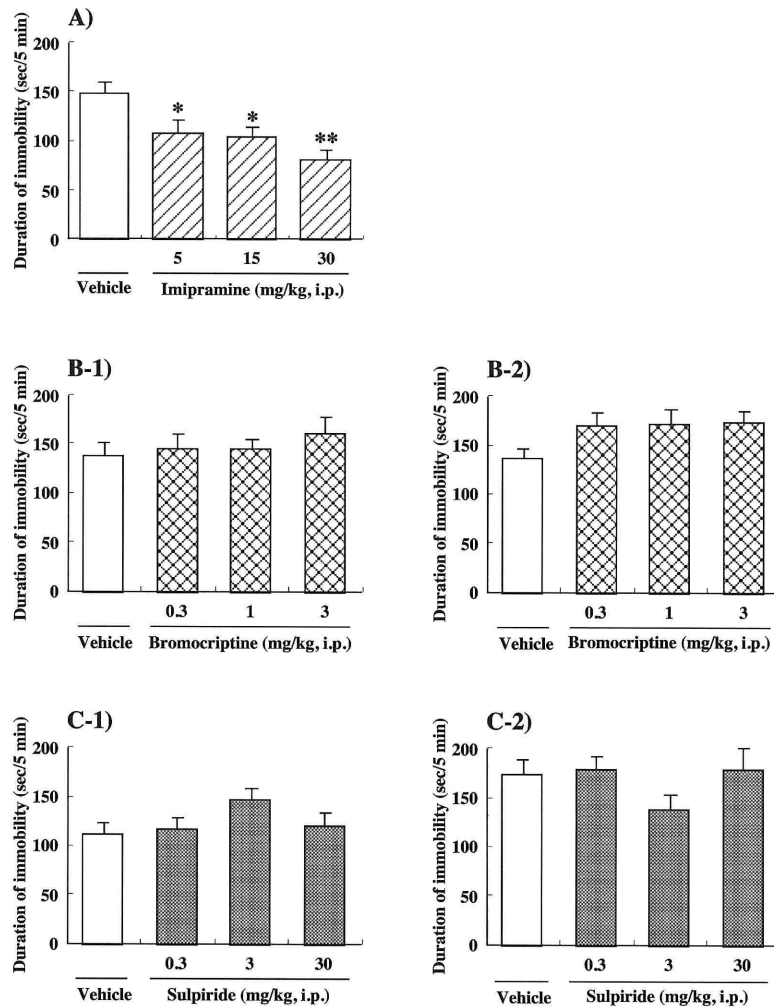


**Fig. 2** Effects of sulpiride on mouse locomotor activity. Locomotor activity counts in each 10-min segment were recorded for 90 min before administration and for 180 min following administration of drug or vehicle. Time-course of changes in locomotor activity and total locomotor activity for 0–30 min, 30–90 min and 90–180 min after drug or vehicle administration are shown in panels (A) and (B), respectively. Each point and column represents the mean with S.E.M. of 8 mice.

時間測定時では自発運動活性に有意な変化が生じないことが必要条件とされている。したがって、上記した自発運動に関する研究結果を踏まえて、以降の強制水泳試験では、用いるプロモクリプチンおよびスルピリドの最高用量はそれぞれ 3 mg/kg および 30 mg/kg とし、各薬物の投与時間は、テストセッション開始の 30 あるいは 90 分前とした。

## 2. マウス無動時間に及ぼすプロモクリプチン、スルピリドおよびイミプラミンの影響

マウス無動時間に及ぼすプロモクリプチン、スルピリドおよびイミプラミンの影響を Fig. 3 に示した。イミプラミン (5, 15, 30 mg/kg, i.p.) の投与では、用量依存



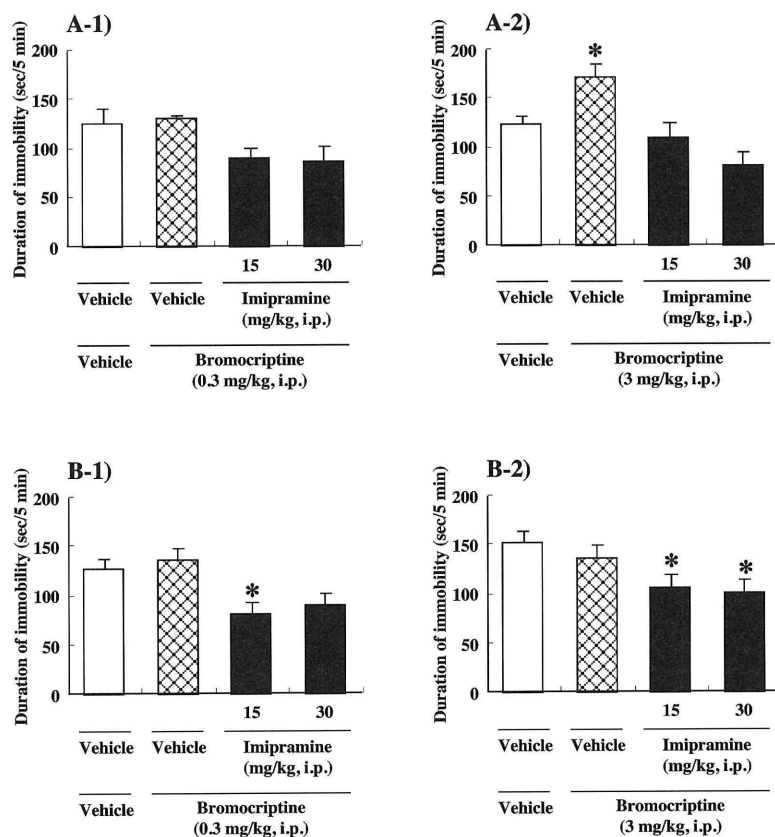
**Fig. 3** Effects of imipramine (A), bromocriptine (B) and sulpiride (C) on forced swimming-induced immobility in mice. Bromocriptine or sulpiride or the vehicle of each drug was administered 30 min (B-1 and C-1) or 90 min (B-2 and C-2) before the measurement of immobility. Imipramine or vehicle was administered 30 min before the measurement of immobility. Each column represents the mean with S.E.M. of 10-12 mice. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  vs. vehicle-treated group.

的かつ有意な無動時間の短縮が認められた (Fig. 3A)。一方、プロモクリプチン (0.3, 1, 3 mg/kg, i.p.) およびスルピリド (0.3, 3, 30 mg/kg, i.p.) は、テストセッション開始の30分 (Figs. 3B-1, 3C-1) あるいは90分前投与 (Figs. 3B-2, 3C-2) のいずれにおいても、マウス無動時間に有意な変化を生じさせなかった。

### 3. イミプラミンの無動時間短縮作用に対するプロモクリプチンの併用効果

イミプラミンの無動時間短縮作用に対するプロモクリプチンの併用効果を Fig. 4 に示した。プロモクリプチンはテストセッション開始30分あるいは90分前に投与し、イミプラミンはテストセッション開始30分前に投与した。プロモクリプチン単独投与では、テストセッション開始30分前に3 mg/kgを投与した群

においてのみ有意な無動時間の延長が生じたが (Fig. 4A-2)、その他の投与群では無動時間に有意な変化は認められなかった (Figs. 4A-1, 4B-1, 4B-2)。プロモクリプチン (0.3, 3 mg/kg, i.p.) 30分前投与群では、イミプラミン (15, 30 mg/kg, i.p.) の投与により無動時間の短縮傾向が認められたが統計学的に有意な変化は観察されなかった (Figs. 4A-1, 4A-2)。一方、プロモクリプチン90分前投与群では、プロモクリプチン0.3 mg/kgとイミプラミン30 mg/kgとの併用群では統計学的有意差は得られなかったが、その他の併用群では、いずれもイミプラミンの無動時間短縮作用が有意に発現した (Figs. 4B-1, 4B-2)。



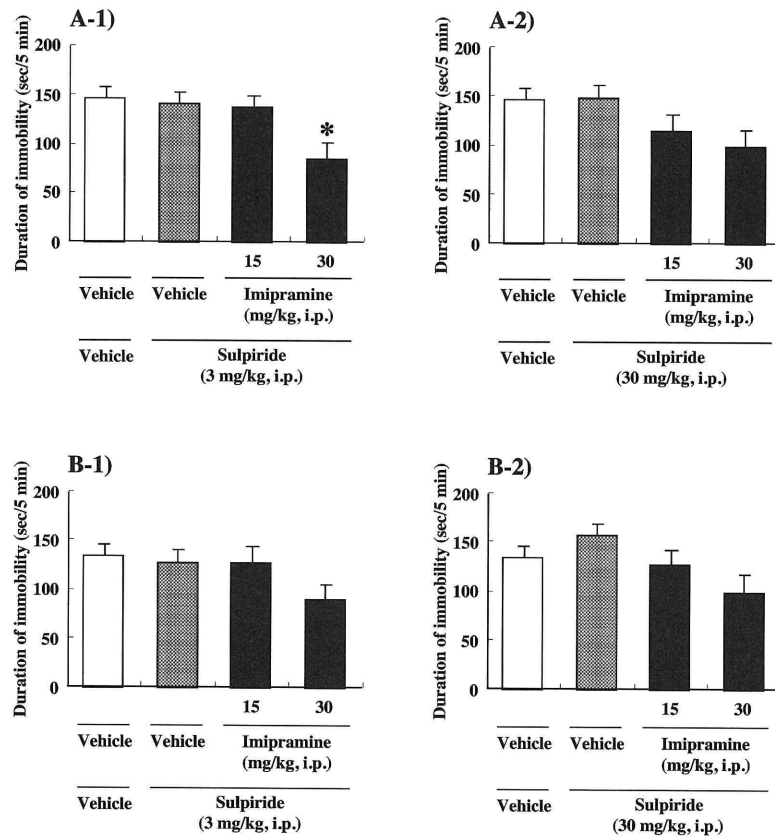
**Fig. 4** Influence of bromocriptine on imipramine-induced anti-immobility effect in the forced swimming test in mice. Bromocriptine or vehicle was administered 30 min (A-1 and A-2) or 90 min (B-1 and B-2) before the measurement of immobility. Imipramine or vehicle was administered 30 min before the measurement of immobility. Each point column represents the mean with S.E.M. of 10-12 mice. \* $p < 0.05$  vs. vehicle plus vehicle-treated group.

#### 4. イミプラミンの無動時間短縮作用に対するスルピリドの併用効果

イミプラミンの無動時間短縮作用に対するスルピリドの併用効果を Fig. 5 に示した。スルピリドはテストセッション開始 30 分あるいは 90 分前に投与し、イミプラミンはテストセッション開始 30 分前に投与した。スルピリド (3, 30 mg/kg, i.p.) の単独投与では、30 分あるいは 90 分前投与群いずれにおいても、無動時間に有意な変化は生じなかった。また、スルピリド (3, 30 mg/kg, i.p.) とイミプラミン (15, 30 mg/kg, i.p.) の併用投与では、スルピリド 3 mg/kg (テストセッション開始 30 分前投与) とイミプラミン 30 mg/kg 併用群においてのみ無動時間の有意な短縮が認められた (Fig. 5A-1)。しかし、その他の併用投与群では、いずれにおいても無動時間の有意な変化が生じず、イミプラミン単独投与によって生じる無動時間短縮作用が減弱した。

#### 考 察

マウスの自発運動活性に及ぼすスルピリドおよびプロモクリプチンの影響について検討したところ、スルピリドは特筆すべき影響を与えなかったが、プロモクリプチンは投与後一過性に自発運動活性を抑制し、その後は一転して亢進させた。これらの結果は以前の報告<sup>14,15)</sup>と一致するものであり、プロモクリプチンが自発運動活性に対して二相性の効果を示すことを確認した。従来、ドパミン D<sub>2</sub> 受容体は、ドパミン神経細胞上には自己受容体として、また、投射先ではシナプス後受容体として存在することが明らかにされている<sup>16,17)</sup>。さらに、プロモクリプチンの自発運動活性抑制効果の発現には、ドパミン D<sub>2</sub> 自己受容体刺激に伴うドパミン神経活性の低下が関与し<sup>18,19,20)</sup>、逆に、亢進効果の発現には、シナプス後ドパミン D<sub>2</sub> 受容体の活性化が重要な役割を果たしていることも示唆されている<sup>21)</sup>。これらの報告を踏まえると、本研究の結果は、プロモクリプチン投与後の早期では、主としてドパミン



**Fig. 5** Influence of sulpiride on imipramine-induced anti-immobility effect in the forced swimming test in mice. Sulpiride or vehicle was administered 30 min (A-1 and A-2) or 90 min (B-1 and B-2) before the measurement of immobility. Imipramine or vehicle was administered 30 min before the measurement of immobility. Each point and column represents the mean with S.E.M. of 10 mice. \* $p < 0.05$  vs. vehicle plus vehicle-treated group.

D<sub>2</sub> 自己受容体を介した効果が優位となり、その後、遅発性にシナプス後受容体を介した効果が発現することを示唆する。

次に、強制水泳試験におけるイミプラミン、プロモクリプチンおよびスルピリド単独投与の効果について検討したところ、イミプラミンは、従来の報告<sup>22,23)</sup>に一致して、用量依存かつ有意な無動時間短縮作用を示した。一方、プロモクリプチンおよびスルピリドは、テストセッション開始の30分および90分前投与のいずれにおいても有意な効果を示さなかった、これらの結果より、強制水泳試験において、プロモクリプチンおよびスルピリドは抗うつ効果を示さないことが明らかとなった。しかし、臨床においては、イミプラミンとともにプロモクリプチンやスルピリドもうつ病に対して有効であることが報告<sup>6-8)</sup>されていることを踏まえて、プロモクリプチンおよびスルピリドの抗うつ効果に関しては、今後、投与スケジュールの吟味や他の抑うつモデルでの評価、また、これら薬物の効果がうつ病の中核症状と周辺症状のどちらに対す

るものなのかなど、多角的な検討が必要であると考えられる。

さらに、臨床において、抗うつ薬の単独投与では十分な効果が得られない治療抵抗性のうつ病に対して、プロモクリプチンあるいはスルピリドと抗うつ薬の併用投与が有効であることが報告されている<sup>2-4,7,8)</sup>。これらの報告は、プロモクリプチンやスルピリドが抗うつ薬の薬効を相加あるいは相乗的に増強することを期待させる。そこで、本研究では、強制水泳試験におけるイミプラミンの抗うつ効果に及ぼすプロモクリプチンあるいはスルピリドの併用投与の影響についても検討した。その結果、プロモクリプチンは、投与30分後において、イミプラミンの抗うつ効果を減弱させることが認められ、さらに、同様の抑制効果が、スルピリド投与の30分および90分後においても観察された。これらの結果は、前記した臨床において示唆されている所見と相反する。現在のところ、イミプラミンとプロモクリプチンあるいはスルピリドとの相互作用のメカニズムについては未だ不明である。しか

し、イミプラミンが脳内のドパミン濃度を増加させること<sup>24-26)</sup>や、さらに、強制水泳試験における抗うつ効果の発現にはドパミン D<sub>2</sub> 受容体の活性化が重要であることが報告されている<sup>27,28)</sup>ことから、イミプラミンの抗うつ効果の発現機構には、脳内におけるドパミン濃度の増加に伴うドパミン D<sub>2</sub> 受容体の活性化が関与していることが示唆される。さらに、本研究で得たブロモクリプチンの自発運動活性に対する二相性の効果のうち、投与後早期に生じる自発運動活性の抑制は、主としてドパミン D<sub>2</sub> 自己受容体を介した反応が優位となり、ドパミン神経活性が抑制されることに起因すると考えられる。これら所見を考え合わせると、ブロモクリプチンの投与後早期において、イミプラミンの抗うつ効果が減弱する機序に、これら両薬物のドパミン神経活性に対する相反する作用が関与していることが示唆される。また、スルピリドの併用効果については、スルピリドのドパミン D<sub>2</sub> 受容体阻害作用が上記したようなイミプラミンの抗うつ効果の発現機構に拮抗し、その結果、抗うつ効果が減弱したものと考えられる。

イミプラミンとブロモクリプチンの併用実験において、ブロモクリプチン 3 mg/kg をテストセッション 30 分前に投与した群では有意な無動時間の延長が生じた (Fig. 4A-2)。これまでに、ドパミン神経活性を低下させると、無動時間が延長することが報告されている<sup>29)</sup>。上記したように、ブロモクリプチンの投与後早期ではドパミン神経活性が低下していることが考えられることから、このことが無動時間の延長に関係している可能性が示唆される。しかしながら、ブロモクリプチンの用量反応性を検討した実験では、同様の投与条件であるにもかかわらず有意な無動時間の延長は認められなかった (Fig. 3B-1)。したがって、強制水泳試験におけるブロモクリプチンの効果に関しては、実験結果の再現性も含めて今後より詳細な検討を加える必要があると考える。

本研究で得たイミプラミンとブロモクリプチンあるいはスルピリドの併用投与の結果は、臨床でのうつ病の薬物治療において示唆されているこれら薬物の併用投与の有効性について、再考する必要があることを強く示唆するものと考えられる。さらに、イミプラミンの慢性投与によりドパミン D<sub>2</sub> 受容体の機能亢進が誘発されることが報告されている<sup>30,31)</sup>ことから、ドパミン D<sub>2</sub> 受容体作動薬であるブロモクリプチンがこのイミプラミンの効果を補足することで、抗うつ効果の

増強に寄与している可能性も推察される。したがって、うつ病に対するイミプラミンとブロモクリプチンあるいはスルピリドの併用投与の効果に関する科学的根拠を得るためには、今後、両薬物の慢性併用投与により生じる脳機能の変化や、それに基づいて誘発される行動学的変化を、種々のうつ病モデル動物を用いてより多角的に検討していく必要があると考える。

## 結 論

本研究では、イミプラミンが誘発する抗うつ効果に及ぼすドパミン D<sub>2</sub> 受容体作動薬ブロモクリプチンおよび拮抗薬スルピリドの影響について検討し、次の結果を得た。

1. ブロモクリプチンは、投与 30~90 分後ではマウスの自発運動活性を一過性に抑制し、その後亢進させた。一方、スルピリドは、自発運動活性に対して何等影響を与えなかった。
2. イミプラミンは、強制水泳試験におけるマウスの無動時間を用量依存的かつ有意に短縮した。一方、ブロモクリプチンおよびスルピリドは、マウスの無動時間に対して著明な効果を示さなかった。
3. ブロモクリプチンは、イミプラミンの無動時間短縮作用に対して、強制水泳 30 分前投与では拮抗したが、90 分前投与では何等影響を与えなかった。
4. スルピリドは、強制水泳 30 分前および 90 分前投与のいずれにおいても、イミプラミンの無動時間短縮作用に拮抗した。
5. イミプラミンの抗うつ効果の発現機構において、ドパミン D<sub>2</sub> 受容体が調節的役割を担っていることが示唆される。

## 文 献

- 1) 野村総一郎: 抗うつ薬の現状と臨床医からみた問題点。日本神経精神薬理学雑誌 **23**: 61-65, 2003
- 2) Inoue T, Tsuchiya K, Miura J, Sakakibara S, Denta K, Kasahara T, Konyama T: Bromocriptine treatment of tricyclic and heterocyclic antidepressant-resistant depression. *Biol Psychiatry* **40**: 151-153, 1996
- 3) 井上 猛、泉 剛、本間裕士、大森哲郎、傳田健三、笠原敏彦、小山 司: 抗うつ薬に治療抵抗性のうつ病の実態とその治療戦略—自験例における調査結果と治療抵抗性うつ病の段階的治療に関する試案一。精神神経学雑誌 **98**: 329-342, 1996
- 4) Wada T, Kanno M, Aoshima T, Otani K: Dose-dependent augmentation effect of bromocriptine in a case with refractory depression. *Pro Neuro-*

- Psychopharmacol Biol Psychiat **25**: 457-462, 2001
- 5) Thase ME, Ruth AJ: Treatment-resistant depression. Psychopharmacology: The fourth Generation of Progress. (Eds) Bloom FE and Kupfer DI, Raven Press, New York, 1081-1097, 1995
  - 6) Bouras N, Bridges PK: Bromocriptine in depression. Curr Med Res Opin **8**: 150-153, 1982
  - 7) Maier W, Benkert O: Treatment of chronic depression with sulpiride: evidence of efficacy in placebo-controlled single case studies. Psychopharmacology **115**: 495-501, 1994
  - 8) Ruther E, Degner D, Munzel U, Brunner E, Lenhard G, Biehl J, Vogtle-Junkert U: Antidepressant action of sulpiride. Results of a placebo-controlled double-blind trial. Pharmacopsychiatry **32**: 127-135, 1999
  - 9) Cryan JF, Markou A, Lucki I: Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. Trends Pharmacol Sci **23**: 238-245, 2002
  - 10) Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M: Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatment. Nature **266**: 730-732, 1977
  - 11) Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M: "Behavioural despair" in rats and mice: strain differences and the effects of imipramine. Eur J Pharmacol **51**: 291-294, 1978
  - 12) Snider SR, Hutt C, Stein B, Prasad ALN, Fahn S: Correlation of behavioural inhibition or excitation produced by bromocriptine with changes in brain catecholamine turnover. J Pharm Pharmacol **28**: 563-566, 1976
  - 13) Martin GE, Bendesky RJ: Mouse locomotor activity: An *in vivo* test for dopamine autoreceptor activation. J Pharmacol Exp Ther **229**: 706-711, 1984
  - 14) Takeda H, Tsuji M, Matsumiya T, Kubo M: Identification of rosmarinic acid as a novel antidepressive substance in the leaves of *Perilla frutescens* Britton var. *acuta* Kudo (Perillae Herba). Jpn J Neuropsychopharmacol **22**: 15-22, 2002
  - 15) Takeda H, Tsuji M, Inazu M, Egashira T, Matsumiya T: Rosmarinic acid and caffeic acid produce antidepressive-like effect in the forced swimming test in mice. Eur J Pharmacol **449**: 261-267, 2002
  - 16) Meador-Woodruff JH, Mansour A, Bunzow JR, Van Tol HH, Watson SJ Jr, Civelli O: Distribution of D2 dopamine receptor mRNA in rat brain. Proc Natl Sci USA **86**: 7625-7628, 1989
  - 17) Sesack SR, Aoki C, Pickel VM: Ultrastructural localization of D2 receptor-like immunoreactivity in midbrain dopamine neurons and their striatal targets. J Neurosci **14**: 88-106, 1994
  - 18) Carlsson A: Receptor-mediated control of dopamine metabolism. Pre- and Post Synaptic Receptors. (Eds) Usdin E and Bunney WE Jr, Maecel Dekker, New York, 49-67, 1975
  - 19) Di Chiara G, Porceddu ML, Vargin L, Argiolas A, Cessa AL: Evidence for dopamine receptors mediating sedation in the mouse brain. Nature **264**: 564-566, 1976
  - 20) Strombom U: Effects of low doses of catecholamine receptor agonists on exploration in mice. J Neural Transm **37**: 229-235, 1976
  - 21) Kelly PH, Seviour PW, Iversen SD: Amphetamine and apomorphine responses in the rat following 6-OHDA lesions of the nucleus accumbens septi and corpus striatum. Brain Res **94**: 507-522, 1975
  - 22) Satoh H, Mori J, Shimomura K, Ono T, Kikuchi H: Effect of zimeldine, a new antidepressant, on the forced swimming test in rats. Japan J Pharmacol **35**: 471-473, 1984
  - 23) Gavioli EC, Duarte FS, Bressan E, Ferrara P, Farges RC, Monterio De Lima TC: Antidepressant-like effect of Ro5-4864, a peripheral-type benzodiazepine receptor ligand, in forced swimming test. Eur J Pharmacol **471**: 21-26, 2003
  - 24) Jordan S, Kramer GL, Zukas PK, Moeller M, Petty F: In vivo biogenic amine efflux in medial prefrontal cortex with imipramine, fluoxetine, and fluvoxamine. Synapse **18**: 294-297, 1994
  - 25) 小山 司、石金朋人: 三環系抗うつ薬、その他。精神医学 **36**: 17-21, 1994
  - 26) Tanda G, Carboni E, Frau R, Di Chiara G: Increase of extracellular dopamine in the prefrontal cortex: a trait of drugs with antidepressant potential? Psychopharmacology **115**: 285-288, 1994
  - 27) Borsini F, Lecci A, Mancinelli A, D'aranno V, Meli A: Stimulation of dopamine D-2 but not D-1 receptors reduces immobility time of rats in the forced swimming test: implication for antidepressant activity. Eur J Pharmacol **148**: 301-307, 1988
  - 28) Borsini F, Meli A: The forced swimming test: its contribution to the understanding of the mechanisms of action of antidepressants. Dopamine and mental depression. (Eds) Gessa GL and Serra G, Pergamon Press, Oxford, 63-76, 1990
  - 29) Porsolt RD, Bertin A, Blavet N, Deniel M, Jalfre M: Immobility induced by forced swimming in rats: effects of agents which modify central catecholamine and serotonin activity. Eur J Pharmacol **57**: 201-210, 1979
  - 30) D'Aquila PS, Collu M, Devoto P, Serra G: Chronic lithium chloride fails to prevent imipramine-induced sensitization to the dopamine D(2)-like receptor agonist quinpirole. Eur J Pharmacol **395**: 157-160, 2000
  - 31) D'Aquila PS, Peana AT, Tanda O, Serra G: Carbamazepine prevents imipramine-induced behavioural sensitization to the dopamine D(2)-like receptor agonist quinpirole. Eur J Pharmacol **416**: 107-111, 2001



## Role of dopamine D<sub>2</sub> receptors in the expression of the antidepressive effect of imipramine

Mitsuo OHZEKI, Minoru TSUJI, Hiroshi TAKEDA  
and Teruhiko MATSUMIYA

Department of Pharmacology, Tokyo Medical University

### Abstract

We examined the effects of dopamine D<sub>2</sub> receptor agonist bromocriptine and antagonist sulpiride on the antidepressive effect of imipramine using the forced swimming test in mice. Bromocriptine (0.3, 3, 10 mg/kg, i.p.) produced a biphasic effect on the mouse locomotor activity; i.e. it decreased between 30 and 90 min after the administration, then it began to increase. In contrast, sulpiride (3, 30 mg/kg, i.p.) did not significantly affect the locomotor activity. In the forced swimming test, imipramine (5, 15, 30, 45 mg/kg, i.p.) dose-dependently and significantly suppressed the duration of immobility, whereas bromocriptine (0.3, 1, 3 mg/kg, i.p.) and sulpiride (0.3, 10, 30 mg/kg, i.p.) each had no effect. The suppressive effect of imipramine on the duration of immobility was inhibited by 30 min but not by 90 min pretreatment with bromocriptine (0.3, 3 mg/kg, i.p.) before the forced swimming. Sulpiride (3, 30 mg/kg, i.p.) also inhibited the effect of imipramine by both 30 and 90 min pretreatment. These results suggest that dopamine D<sub>2</sub> receptors may play a modulatory role in the expression of the antidepressive effect of imipramine.

---

<Key words> Imipramine, Bromocriptine, Sulpiride, Dopamine D<sub>2</sub> receptors, Forced swimming test, Mouse

---