

論文内容要旨

Lithium(Li) 塩は躁病に有効であり、躁うつ病の予防およびうつ病にも効果があるといわれている。Li 塩の脳における norepinephrine (NE) 代謝におよぼす作用に関しては既に報告があるが、作用の有無および代謝過程のどこに作用するかについて一致した見解は得られるに至らず、また dopamine (DA) 代謝におよぼす作用に関してはほとんど報告されていない。さらに Li の吸収、分布、排泄および catecholamine (CA) 代謝以外の作用機作についても、種々の報告があるが、作用部位および作用機作に関してはまだ十分に解明されていない。このような観点から各種薬物の中樞 CA 代謝におよぼす作用と対比しながら、Li 塩の躁うつ病治療における作用機作検索のため、生体内動態とその作用について検討した。

1. 各種薬物の中樞 Catecholamine 代謝におよぼす影響

1) 脳内 Norepinephrine・Dopamine 代謝におよぼす Methamphetamine と Reserpine 類似薬の作用：ラットの側脳室内に ^{14}C -NE または ^{14}C -DA を投与し、未変化体およびその代謝物を薄層クロマトグラフィーを用いて分離定量する方法に検討を加え、従来の方法に比較してさらに簡易迅速化した。この方法を用いて NE と DA の脳内代謝の経時変化を調べ、DA は NE に比べて急速に代謝され、monoamine oxidase (MAO) 代謝物が多いことを確認した。さらに脳内 CA 代謝に影響を与えるとされている薬物の作用について検討した。中枢興奮作用を有する methamphetamine (MAPT) は、NE 代謝に対し、未変化体と MAO 代謝物を減少させ、normetanephrine を著明に増大させ、また DA 代謝に対しては、3-methoxytyramine と homovanillic acid の増加ならびに脱アミノ体の減少を認めたが、未変化体と NE には変化がなかった。これに対し中枢抑制作用を有する reserpine 類似薬である Ro4-1284 は、NE 代謝に対し、未変化体を減少させ、脱アミノ体と O-メチル脱アミノ体を増加させ、また DA 代謝に対しては、未変化体と NE を著明に減少させ、homovanillic acid を増加させた。これらの結果から両薬物とも中枢 CA 代謝に影響をおよぼすが、MAPT は NE 代謝に、Ro4-1284 は DA 代謝により強く影響をおよぼすことを明らかにした。

2) 脳内 Norepinephrine・Dopamine 代謝におよぼす Lithium 塩の作用：ラットに lithium chloride (LiCl) 腹腔内に急性投与 ($2.4\text{ mEq/kg}\times 1$, $1.2\text{ mEq/kg}\times 2$, 2 時間) および亜急性投与 ($2.5\text{ mEq/kg}\times 2$ / 日, 4.5 日) して、open-field 法による自発運動量の測定、蛍光定量による脳内 NE, DA および serotonin 量の測定を行うとともに、脳内 NE と DA の代謝を調べた。その結果、LiCl 急性および亜急性投与群とも自発運動量が抑制されたが、そのとき脳内 monoamine の定常レベルはいずれも影響を受けなかった。一方 NE 代謝は LiCl 急性投与では変化しなかったが、亜急性投与で脱アミノ体が増加した。また DA 代謝は LiCl 急性および亜急性

投与とも、脱アミノ体の減少およびO-メチル脱アミノ体の増加ないしはそれらの傾向がみられた。従ってLiは脳内CAのMAO代謝系を亢進し、この作用はLiが神経細胞のシナプス前膜に作用してCAの取り込みを促進し、それに付随してMAO代謝系が亢進し、その結果NE、DAともシナプス後膜の受容体に作用する活性CA量が減少して行動抑制作用が認められたものと考えられる。

3) 脳内Norepinephrine・Dopamine代謝におよぼすMethamphetamineならびにReserpine類似薬併用下でのLithium塩の作用：薬物による異常状態下でのLi塩の作用について、行動薬理および中枢CA代謝の両面から検討した。Open-field法による自発運動量測定の結果、MAPTによるambulationおよびrearingの増加作用に対し、LiClは急性投与で抑制効果を示した。亜急性投与後MAPTを投与すると、四肢の運動異常によりstereotypeの円周運動を生じてambulationの異常亢進がみられたが、rearingは抑制された。またRo4-1284による自発運動減少に対し、LiCl急性投与では影響を与えなかったが、亜急性投与後Ro4-1284を投与すると、Ro4-1284投与後短時間の一過性の運動亢進は消失し、24時間後の回復が促進される傾向が認められた。一方、LiCl亜急性投与後薬物を併用して、脳内CA代謝におよぼす影響を検討した。MAPTによるDA代謝変化に対してLiは作用を現わさなかったが、NE代謝では脱アミノ体の減少を抑制し、O-メチル脱アミノ体の減少も抑制する傾向を示した。またRo4-1284によるNE代謝変化に対してはLiは作用を示さなかったが、DA代謝ではDAの減少を抑制した。従ってLiはMAPTおよびreserpine類似薬による行動ならびにCA代謝変化に対し、ある程度拮抗作用を有することが明らかとなり、この作用はLiがシナプス前膜に作用し、NEの取り込みを促進してMAPTによる活性NE量増加作用に拮抗し、一方Ro4-1284によるCA貯蔵顆粒へのDAの取り込み阻害に拮抗して貯蔵DA量を増加することにより生じたものと推定される。

2. Lithium塩の生体内動態と作用部位

1) Lithium塩の1回および反復投与時の動態と行動薬理学的研究：lithium carbonate (Li_2CO_3)またはLiClをラットおよびイヌに経口投与し、吸収、分布および排泄を調べた。ラットの場合は、 Li_2CO_3 1回投与(2.7 mEq/kg) 4時間後に血中濃度の最高値を認め、投与量の71%が24時間尿に排泄された。両塩投与時のLiの血中濃度と尿中排泄量を比較するとほぼ近似する結果を得た。イヌの場合はラットに比較して血中最高濃度に到達する時間が早く、尿中排泄が遅い傾向にあった。一方、臓器への分布は、甲状腺と脳下垂体にLi親和性を認め、骨には Li_2CO_3 反復投与(2.7 mEq/kg/日、5~19日)時に蓄積性を認めたが、投与中止後速やかに消失し、いずれの組織にも残留性は認められなかった。脳への移行は遅く、1回投与で血中濃度を上まわり、5日以後はほぼ一定濃度を保持した。さらに Li_2CO_3 反復投与時における薬理作用についても行動薬理学的に検討した。 Li_2CO_3 はマウスの自発運動量に抑制作用をおよぼし、

MAPTおよびcocaineによる興奮作用を抑制し、reserpineによる眼瞼下垂、体温下降作用にも拮抗作用を示した。

2) 脳各部位におけるLithiumの分布と電解質・Norepinephrine代謝におよぼす作用：Li塩をラットに投与して脳各部位へのLi分布を調べるとともに、血液と尿中の電解質ならびにLi塩の単独投与およびMAPT併用下での脳各部位の電解質とNE代謝におよぼす影響を調べた。Li₂CO₃ 1回投与で脳各部位のLi濃度はほとんど濃度差を認めず、投与12時間後を最高値とする緩やかな増減がみられたが、視床下部でのみ初期に他部位に比較して高い分布が認められた。これに対し反復投与では脳の特定位点への蓄積性は認められなかった。一方、Li₂CO₃反復投与により尿量が増大し、尿中のNa, Mg, Ca濃度は増加または増加傾向にあったが、血中のNa, K, Mg, Ca濃度には変化はみられなかった。またLi塩の単独投与では、脳のいずれの部位においてもNa, K濃度およびNE代謝に影響を認めなかった。しかし亜急性投与後MAPTを投与した場合には、Liにより脳各部位のNa, K濃度は変化しなかったが、視床下部と海馬でNEのMAO代謝物の増加を認めた。従ってLiの中枢作用機作としてNaまたはKと直接関連する可能性は否定されたが、視床下部においてNE代謝におよぼす影響とある程度のLi親和性を認めた。

総括

1) ¹⁴C-Norepinephrine および ¹⁴C-dopamine を用い、脳内 catecholamine 代謝を調べる方法を改良して簡易迅速化した。この方法を用いてmethamphetamine と reserpine 類似薬であるRo4-1284の作用を調べ、前者はnorepinephrine代謝に、後者はdopamine代謝により強く影響することを明らかにした。

2) Lithium塩は自発運動抑制作用を示し、このとき脳内norepinephrine, dopamineおよびserotoninの定常レベルはいずれも影響を受けなかったが、norepinephrineとdopamineのmonoamine oxidase代謝系を亢進し、catecholamineの不活性化と行動抑制作用との関係が示唆された。

3) Lithiumはmethamphetamineによる自発運動の増大を抑制し、このときnorepinephrine代謝変化に拮抗作用を示し、一方、Ro4-1284による自発運動減少に対して回復傾向を示し、このときdopamine代謝変化に拮抗作用をおよぼした。

4) Lithium塩は消化管から良く吸収され、甲状腺と脳下垂体に親和性があり、骨に蓄積性を認めたが、尿中へ速やかに排泄され、残留性は認められなかった。また脳への移行は遅いが、反復投与でLi濃度が高まり、このとき行動薬理学上の中枢作用が認められた。

5) Lithiumは脳各部位にほぼ均一濃度に分布するが、初期に視床下部で他部位に比較して高い分布が認められた。またlithium塩投与により脳各部位とも電解質バランスへの影響はみられなかったが、視床下部と海馬でnorepinephrine代謝への影響が認められた。

以上の結果、中枢 catecholamine 代謝に対する各種薬物の作用特性を明らかにし、これと関連して lithium 塩は norepinephrine 代謝を介して興奮を抑制し、他方 dopamine 代謝を介して抑制から回復させる両作用を有するものと考えられる。これは lithium 塩の躁うつ両相に対する作用機作を説明する一つの考え方となり得るものと思われる。また lithium 塩の作用部位の一つとして視床下部の可能性が示唆された。

審査結果の要旨

本論文は躁うつ病の躁病相にも、うつ病相にも効果を示すリチウム化合物(Li塩)の catecholamine (CA) 特に dopamine 代謝に及ぼす影響を検討し、その作用機序と生体内動態との関連性について研究したものである。

その内容は以下の2編よりなる。

1. 中枢Catecholamine代謝に及ぼす影響

^{14}C -Norepinephrine (NE) および ^{14}C -dopamine (DA) をもちい考案した簡易迅速化した測定法により CA 代謝系をしらべた Li が自発運動抑制作用を示した時、脳内 NE, dopamine は影響を受けなかったが、MAO代謝系を亢進して不活性化を促進した。行動抑制と不活性化の間に関連性が示唆された。Li 塩は methamphetamine による自発運動の増大を抑制し NE 代謝変化と拮抗した。また自発運動減少に対して dopamine 不活性化に拮抗を示した。

2. Li 塩の生体内動態と作用部位

Li 塩は脳の各部位に均一に分布するが、初期に視床下部と海馬に高濃度に侵入する。以上から Li 塩は中枢カテコールアミン代謝に関与し、NE代謝を介して興奮を抑制し、他方 dopamine 代謝を介して抑制から回復させる両作用を有するものと考えられる。

以上、本研究は Li 塩の作用機序に関してカテコールアミン代謝との関係を追求したもので、新知見を得ており、有意義な研究で、学位論文に値いする。