

ハードチップ（チップはセンサーに影響を及ぼさない程度の量）を敷いた。センサー間隔を 6 mm に設定し、センサービームを横切った回数（line crossing）を測定し（水平方向行動量）、センサー間隔を 6 cm に設定し、立ち上がりの回数（rearing）を測定した（垂直方向運動量）。

DOI 誘発性 WDS は、透明ポリカーボネートゲージ（33 x 38 x 17.5 cm）にラットを 4 匹ずつ入れて（±）DOI HCl（DOI は生理食塩水で 1 mg / ml の割合で溶解）皮下投与後に誘発される WDS の回数を投与直後より 15 分間、カウンターを用いて測定した。

最終投与翌々日に断頭し 5-HT_{2A} 受容体結合能について 3H-ketanserin binding を測定した（WKY 系では翌日にも断頭し、断頭日および DOI 処置の 3H-ketanserin binding へ及ぼす影響についても検討した）。

受容体結合実験は Leysen JE et al. 9) の方法に従って、両側前頭皮質を用いて測定した。蛋白定量は Bradford MM 2) の方法で行った。3H-ketanserin (2.99 TBq / mmmol) を 0.625-2 nM に濃度展開し、37°C、15 分間反応させた。displacer として 1 micromolar の methysergide を用いて non-specific binding を求めて、Scatchard analysis を行い Bmax および Kd を算出した。

統計解析には Student's t-test、分散分析（ANOVA）および post hoc test として Scheffe's F 法を用いた。

C. 研究結果

1) 処置開始前の収縮期血圧は、SHR 系は WKY 系より高かった。慢性処置前後の血圧は、各系間あるいは同一群内で差を認めなかった。また diazoxide (5 mg / kg, s.c.) 投与により、SHR 系の収縮期血圧が、約 30 分間、平均 30%低下した。WKY 系では低下を認めなかった。

2) WKY 系において 14 日間 dexamethasone 投与により

- a) 体重減少、
- b) 行動量（水平方向、垂直方向とも）の低下、
- c) DOI 誘発性 WDS の増加、

d) 3H-ketanserin binding の Bmax の増加（Kd に有意差はない）、を認めた（断頭日および DOI の影響は認めなかった）。

3) 脳虚血処置を行わなかった SHR 系では、14 日間 dexamethasone 投与により、体重減少は認めたが、行動量、DOI 誘発性 WDS、3H-ketanserin binding に有意差は認めなかった。

4) Diazoxide 単回処置を行った SHR では 14 日間 dexamethasone 投与により著しい体重減少を認め、DOI 誘発性 WDS の増加を認めた。行動量と 3H-ketanserin binding に有意差は認めなかった。

D. 考察

死後脳、患者血小板、患者血清、デキサメタゾン抑制試験、抗うつ薬の作用機序の研究などから、うつ病の病態に大脳皮質の 5-HT_{2A} 神経系の機能異常や視床下部-下垂体-副腎皮質系の機能異常が関与する可能性が指摘されている 7) 10) 11) 12) 13) 14) 15) 。Dexamethasone 慢性投与によるラット大脳皮質の 5-HT_{2A} 受容体密度が増加するという報告 8) や DOI 誘発性 WDS が前大脳皮質の 5-HT_{2A} 受容体を介しているという報告 16) がある。今回の実験でも WKY 系で dexamethasone 慢性投与で 5-HT_{2A} 受容体の感受性亢進という、同様の結果が得られた。他方 SHR 系では、dexamethasone 慢性投与では同様の変化が認められず、何らかの種差、たとえば SHR 系のストレス耐性の高さが推測された。

SHR 系の体血圧を diazoxide を用いて正常域まで低下させると脳血流低下（軽度脳虚血）をきたす 1) が、今回 diazoxide 処置した SHR 系では、14 日間 dexamethasone 投与により、5-HT_{2A} 関連行動の増加を認めた。この 5-HT_{2A} 関連行動の増加と 5-HT_{2A} 受容体密度との乖離の理由は、今回の実験では説明できないが、受容体・G protein 以降の細胞内情報伝達系が関与している可能性が考えられた。また体重の著しい低下をきたしたものの行動量低下は認めなかったことについても不明であり、今後の検討が必要である。

本研究の結果において、高血圧自然発症ラットに diazoxide による軽度脳虚血負荷を行うと dexamethasone 処置により 5-HT_{2A} 受容体機能が亢進することが確認されたことは、これらの処置をしたラットが SCI を伴ううつ病の病態モデル動物になりうることが示唆された。しかし 5-HT_{2A} 受容体結合能に変化が認められな

かったことから、5-HT_{2A} 受容体機能亢進の要因は細胞内情報伝達系に存在する可能性が推測された。

E. 結語

老年期うつ病の主要部分を占める器質性うつ病のうち、SCI に伴ううつ病の発症機序を解明する目的で、モデル動物の作成を試みた。今回の研究結果では、高血圧自然発症ラット(SHR)に dexamethadone 慢性処置をしても 5-HT_{2A} 受容体結合能及びその関連行動に変化を認めなかったが、diazoxide によって軽度脳虚血処置を行った SHR では dexamethadone 慢性処置により 5-HT_{2A} 受容体関連行動の有意な亢進が認められ、SCI に伴ううつ病の病態モデルになりうることが示唆された。しかしながら、5-HT_{2A} 受容体結合能には変化が認められなかったことから、この病態の異常性は受容体以降の情報伝達系に存在する可能性が示唆され、今後の検討が必要であると考えられた。

引用文献

- 1) Barry DI et al. (1983) Eur J Clin Invest, 13:201
- 2) Bradford MM (1976) Anal. Biochem, 72:248
- 3) Fujikawa T et al. (1993) Stroke, 24:1631
- 4) Fujikawa T et al. (1994) Stroke, 25:798
- 5) Fujikawa T et al. (1996) Stroke, 27:2040
- 6) Kagaya A et al. (1992) J Neuraltransm, 88:25
- 7) Kagaya A et al. (1993) J Neurochem, 61:1050
- 8) Kuroda Y et al. (1993) Neurosci Lett, 155:195
- 9) Leysen JE et al. (1981) Mol. Pharmacol, 21:301
- 10) Okamoto Y. et al. (1995) Neurochem. Int., 26: 233
- 11) Shimizu M et al. (1992) Neurosci Lett 146:101
- 12) Shimizu M et al. (1993) J Neurochem, 60:595
- 13) Shimizu M et al. (1994) Eur J. Pharmacol, 268:65
- 14) Yamawaki S et al. (1992) Japan J. Pharmacol, 58:34
- 15) Yamawaki S et al. (1996) J Psychiatry Neurosci, 21:321
- 16) Willins DL et al. (1997) J Pharmacol Exp Ther, 282:699

F. 研究発表 (英語論文)

- 1) Takayuki Yamaji, Ariyuki Kagaya, Yosuke Uchitomi, Norio Yokota and Shigeto Yamawaki. (1997) Chronic treatment with antidepressants, verapamil, or lithium inhibits the serotonin-induced intracellular calcium response in individual C6 rat glioma cells. Life Sci. 60: 817-823
- 2) Akira Kagaya, Ariyuki Kagaya, Hidenobu Zensho, Takahiro Oyamada, Yasutaka Tawara, Masatoshi Inagaki, Yosuke Uchitomi and Shigeto Yamawaki. (1997) Modulation of endothelin-induced intracellular Ca²⁺ mobilization by interleukin-1 β and lipopolysaccharide in C6 rat glioma cells. Neuropeptides 31: 187-192.
- 3) Ariyuki Kagaya, Yosuke Uchitomi, Eiichi Takezaki, Mayumi Fukue, Ken Tsukano, Akira Kagaya, Hideaki Minagawa, Minoru Takebayashi, Hidenobu Zensho, Takahiro Oyamada and Shigeto Yamawaki. (1997) Plasma levels of cyclic GMP, immune parameters and depressive status during interferon therapy: A prospective study in Japan. Neuropsychobiol. 35: 128-131.
- 4) Teruo Hayashi, Ariyuki Kagaya, Minoru Takebayashi, Takahiro Oyamada, Masatoshi Inagaki, Yasutaka Tawara, Norio Yokota, Jun Horiguchi, Tsung-Ping Su and Shigeto Yamawaki. (1997) Effect of dantrolene on KCl- or NMDA-induced intracellular Ca²⁺ changes and spontaneous Ca²⁺ oscillation in cultured rat frontal cortical neurons. J. Neural Transm. 104: 811-824
- 5) Ichiro Yanai, Tokumi Fujikawa, Masashi Osada, Shigeto Yamawaki and Yoshikuni Touhoda (1997) Change in auditory P300 in patients with major depression and silent cerebral infarction. Journal of Affective Disorders 46:263-271.
- 6) Ichiro Yanai, Tokumi Fujikawa, Jun Horiguchi, Shigeto Yamawaki and Yoshiku Touhoda (1998) The 3-year course and outcome of patients with major depression and silent cerebral infarction. Journal of Affective Disorders 47:25-30.
- 7) Takahiro Oyamada, Teruo Hayashi, Ariyuki Kagaya, Norio Yokota and Shigeto Yamawaki (1998) Effect of dantrolene on K⁺- and caffeine-induced dopamine release in rat striatum assessed by in vivo microdialysis. Neurochem. Int. 32: 171-176.

- 8) Minoru Takebayashi, Ariyuki Kagaya, Yosuke Uchitomi, Norio Yokota, Jun Horiguchi and Shigeto Yamawaki. (1998) Differential regulation by pregnenolone sulfate on intracellular Ca^{2+} increase by amino acids in primary cultured rat cortical neurons. *Neurochem. Int.* 32: 205-211.
- 9) Yasutaka Tawara, Ariyuki Kagaya, Yosuke Uchitomi, Jun Horiguchi and Shigeto Yamawaki. (1998) Lipopolysaccharide regulates both serotonin- and thrombin-induced intracellular calcium mobilization in rat C6 glioma cells: possible involvement of nitric oxide synthase-mediated pathway. *J. Neurosci. Res.* 51: 517-525.
- 10) Mitsutaro Muraoka, Hiroshi Hayakawa, Ariyuki Kagaya, Toru Kojima and Shigeto Yamawaki. (1998) Effects of carbon monoxide exposure on serotonergic neuronal systems in rat brain. *Life Sci.* 62: 2101-2108.
- 11) Minoru Takebayashi, Ariyuki Kagaya, Yosuke Uchitomi, Akira Kagaya, Mitsutaro Muraoka, Norio Yokota, Jun Horiguchi, and Shigeto Yamawaki. (1998) Plasma dehydroepiandrosterone sulfate in unipolar major depression. *J. Neural Transm.* 105: 537-542.
- 12) Ariyuki Kagaya and Shigeto Yamawaki. (1998) Immunological aspects of mood disorders: Interaction between cytokine and intracellular calcium signaling. *Signal Transduction in Affective Disorders*. (eds. Hiroki Ozawa, Toshikazu Saito and Naohiko Takahata) Springer-Verlag pp35-47
- 13) Shigeto Yamawaki and Ariyuki Kagaya. (1998) Intracellular calcium signaling systems in the pathophysiology of affective disorders. *Ca Ion Modulators: New Wave of Psychotropic Drugs*. (eds. Inoue, K. and Watanabe, Y.) Harwood Academic Publishers pp.135-145.
- 14) Teuro Hayashi, T.P. Su, Ariyuki Kagaya, Akira Nishida, Masami Shimizu and Shigeto Yamawaki (1998) Neuroleptics with differential affinity at dopamine D2 receptors and sigma receptors affect differentially the N-methyl-D-aspartate-induced increase in intracellular calcium concentration : involvement of protein kinase. *SYNAPSE* (in press)
- 15) Masatoshi Inagaki, Ariyuki Kagaya, Minoru Takebayashi, Jun Horiguchi, and Shigeto Yamawaki. (1998) Effect of acute and chronic administration of dehydroepiandrosterone on (\pm) -1-(2, 5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2 aminopropane-induced wet dog shaking behavior in rats. *J. Neural Transm.* (in press).