

ラット脳イノシトールリン脂質代謝に及ぼす Methamphetamine の影響

森下 茂, 新門 弘人, 児玉 洋幸, 勝田 吉彰, 霜里 和朗*

methamphetamine は, 精神病様症状を呈することが知られており, そのメカニズムについてイノシトールリン脂質代謝(PI response)を通して検討した. ラット脳 PI response は α_1 -receptor を介しても回転しており, α_1 -receptor antagonist(moxisylyte)100 mM を投与することによって代謝は抑制できた. methamphetamine (10 mM) はリチウム (10 mM) と同時に投与すると, イノシトール二リン酸, イノシトール三リン酸が増加蓄積し代謝回転の亢進が認められた. methamphetamine は, PI response を亢進させ細胞の過活動を引き起こし精神症状と関連していることが推察された. (平成3年11月19日採用)

The Effect of Methamphetamine on Phosphatidylinositol Metabolism in Rat Brain

Shigeru Morishita, Hiroto Shinkado, Hiroyuki Kodama,
Yoshiaki Katsuda and Kazuaki Shimosato*

Methamphetamine causes psychotic symptoms, but the mechanism of this effect is not known well. With regard to this mechanical phenomenon, we examined the effect of methamphetamine on phosphatidylinositol metabolism (the PI response) in the rat brain. The PI response in rat brain is regulated through the α_1 -receptor, and moxisylyte (100 mM), what is an α_1 -receptor antagonist, inhibits the PI response. Methamphetamine (10 mM) was added to the PI response with the accumulation of LiCl (10 mM), inositol 1, 4-bisphosphate and inositol 1, 4, 5-triphosphates. These studies suggest that the psychotic symptoms caused by methamphetamine are related to the PI response. (Accepted on November 19, 1991) *Kawasaki Igakkaishi* 17 (4) :357-359, 1991

Key Words ① Methamphetamine ② Lithium ③ PI response
④ α_1 -receptor

目 的

覚醒剤による精神病的状态については1938年 Young と Scoville¹⁾ による記載以来多くの報告がある. その精神病像は精神分裂病や躁うつ病の精神症状と類似性がある^{2),3)} ことが知られて

おり, 精神疾患を研究する上で重要なモデルと考えられるが生化学的本態については明らかではない. 今回, ラット大脳を使用し, 情報伝達系セカンドメッセンジャーとして細胞活動に重要な役割を果たしているイノシトールリン脂質代謝に対する覚醒剤 methamphetamine (MAP) の影響について検討した.

川崎医科大学 精神科
〒701-01 倉敷市松島577
* 同 薬理学教室

Department of Psychiatry, Kawasaki Medical School :
577 Matsushima, Kurashiki, Okayama, 701-01 Japan
Department of Pharmacology

材料と方法

Wistar 雄ラット (200~300 g) を断頭後、大脳皮質スライス (50 mg) を作製。2 μ Ci の 3 H-myoinositol と 10 mM glucose \cdot KRB buffer (pH 7.4) 2 ml を添加し 90 分間、37°C インキュベーションしてイノシトールリン脂質を標識した。ice cold KRB buffer 5 ml で 3 回洗浄後、10 mM LiCl または 10 mM LiCl + 10 mM MAP または moxisylyte 100 mM を加え 10 分間 37°C で インキュベーションし、その後 norepinephrine 100 μ M を加えて 60 分間 インキュベーションし 10% trichloroacetic acid 5 ml で反応を止めた。 3 H-myoinositol で標識した後すぐ norepinephrine を投与したものを control とした。脂質をクロロフォルム:メタノール (2:1V/V) で抽出した後 Folch の水洗分配法⁵⁾ によってイノシトールリン酸を分離した。分離したイノシトールリン酸は Berridge⁶⁾ の方法により、Dowex I 陰イオン交換カラムクロマトグラフィー (1 ml) にかけて (1) 蒸留水 20 ml, (2) 5 mM-sodium tetraborate/60 mM-sodium forate 15 ml, (3) 0.1 M-formic acid/0.2 M-ammonium forate 30 ml, (4) 0.1 M-formic acid/0.4 M-ammonium forate 30 ml, (5) 0.1 M-formic acid/1.0 M-ammonium forate 30 ml

Table 1. Effect of moxisylyte on PI response

		Bq/P mg
IP ₁	Moxisylyte 100 mM	5.08 \pm 0.94
	control	7.90 \pm 0.89
IP ₂	Moxisylyte 100 mM	7.22 \pm 3.68
	control	5.62 \pm 0.57
IP ₃	Moxisylyte 100 mM	4.86 \pm 1.09
	control	5.17 \pm 0.61

IP₁: inositol 1-phosphate
 IP₂: inositol 1, 4-bisphosphate
 IP₃: inositol 1, 4, 5-triphosphate
 (mean \pm S. E. M., n=4)

の順に流し (3) にイノシトールリン酸 (IP₁), (4) にイノシトール二リン酸 (IP₂), (5) にイノシトール三リン酸 (IP₃) を容出させ各分画をシンチレーションバイアルにとりシンチレーションミクスチャー 4 ml を加え放射活性を測定した。磷の含量を phospholipid B-Test 試薬 (和光) で測定し、放射活性は radioactivity/lipid phosphorous mg で表した。統計学的処理は t 検定を用い、mean \pm S. E. M. で表し p<0.05 を有意差ありとした。

結 果

control として norepinephrine 投与前に何も薬物を反応させなかった群は、moxisylyte hydrochloride 100 mM であらかじめ α_1 -receptor をブロックしておいた群と比べて、IP₂, IP₃ は変化はなかったが IP₁ の蓄積がみられ、 α_1 -receptor を介したイノシトールリン脂質代謝回転が認められた (Table 1)。

LiCl 10 mM を norepinephrine 投与前に反応させておいた群は、IP₁: 24.46 \pm 5.24 Bq/Pmg, IP₂: 6.28 \pm 0.29 Bq/Pmg, IP₃: 5.14 \pm 1.12 Bq/Pmg と IP₂, IP₃ は control と比べて変化はなかったが、IP₁ は control と比べて有意に蓄積が認められた。さらに MAP 10 mM を LiCl 10 mM と同時に インキュベーションした後 norepinephrine を投与した群は、IP₁: 24.11 \pm 8.76 Bq/Pmg, IP₂: 16.26 \pm 6.01 Bq/Pmg, IP₃: 14.31 \pm 4.17 Bq/Pmg と IP₁ は LiCl 10 mM の結果と有意な差はなかったが、IP₂, IP₃ 共に、control, LiCl 10 mM 投与前群と比べて有意な蓄積が認められた (Fig. 1)。

考 察

精神疾患の病態メカニズムの研究は薬物の作用機序の面から数多くなされ、様々の仮説が提唱されている。その中にリチウムがイノシトールリン脂質代謝回転 (PI response) において phosphatase 活性を阻害しイノシトールリン酸を

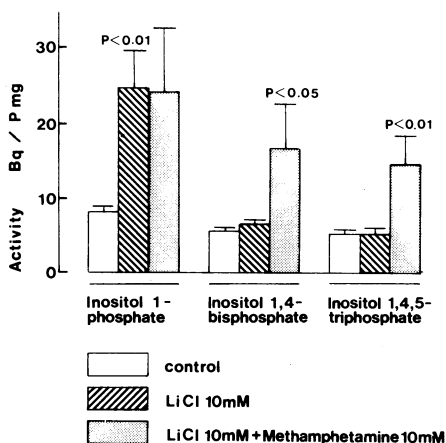


Fig. 1. Effect of methamphetamine on PI response (mean ± S. E. M., n = 4)

蓄積させ、ミオイノシトールの量を枯渇させることによってイノシトール三リン酸の産生を抑えて細胞の過活動を抑えるという仮説が注目されている。⁷⁾

今回 α_1 -receptor 選択的 blocker である moxisylyte によって norepinephrine の IP₁ 蓄積

が抑制されたことはラット脳では norepinephrine は α_1 -receptor を介して PI response を回転させていることが確認できた。その α_1 -receptor を介する PI response に対してリチウムは従来どおり IP₁ を蓄積させて、代謝回転を抑制させていた。

精神疾患と精神症状を類似とする覚醒剤、特に本邦で第二次大戦後乱用されたヒロポン (methamphetamine) の PI response とリチウムへの作用をみると IP₁ は大きく蓄積はなかったもの IP₂, IP₃ と有意に増加しており MAP によって PI response が異常な形で亢進していることがうかがえた。これらのことより、精神症状の一要因として α_1 -receptor を介した PI response を中心とした細胞活動の異常が推察された。

ま と め

methamphetamine は PI response を亢進させ、細胞の過活動を引き起こし精神症状と関連していることが推察された。

文 献

- 1) Young, D. and Scoville, W. B. : Paranoid psychosis in narcolepsy and the possible danger of benzedrine treatment. *Med. Clin. North Am.* 22 : 637-645, 1938
- 2) Connell, P. H. : Maudsley Monograph. 5th ed. London, Chapman and Hall. 1958, pp.718-723
- 3) 立津政順 : 覚醒剤中毒. 東京, 医学書院. 1956, pp. 173-186
- 4) Morishita, S. and Saito, T. : Effect of progesterone on the stimulation of phosphatidylinositol turnover by epinephrine in guinea pig ductus deferens. *Jpn. J. Pharmacol.* 49 : 95-99, 1989
- 5) Folch, J., Lee, M. and Sloanestanley, G. H. : A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J. Biol. Chem.* 226 : 497-509, 1957
- 6) Berridge, M. J., Dawson, R. M. C., Downes, C. P., Heslop, J. P. and Irvine, R. F. : Changes in the levels of inositol phosphates after agonist-dependent hydrolysis of membrane phosphoinositides. *Biochem. J.* 212 : 473-482, 1983
- 7) Berridge, M. J., Downes, C. P. and Hanley, M. R. : Lithium amplifies agonist-dependent phosphatidylinositol responses in brain and salivary glands. *Biochem. J.* 206 : 587-595, 1982
- 8) Newman, M. E. and Lerer, B. : Modulation of second messenger function in rat brain by in vivo alteration of receptor sensitivity. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 13 : 1-30, 1989