

# ラット脳内細胞内情報伝達系に及ぼす lithium, carbamazepine, methamphetamine の影響

—イノシトールリン脂質代謝系から—

新門 弘人

臨床的に双極型感情障害の患者には一般的に lithium (Li) が使用されるが、近年、情動調節薬 (mood stabilizer) の一つとして carbamazepine (CBZ) も注目をあびている。しかし、その作用機序についてはなお不明な点が多く、一致した見解が出ていない。以前から Li がイノシトールリン脂質代謝系に抑制的に働くということはいわれており、同様の作用機序が CBZ においても推定できる。そこで今回、ラット脳内イノシトールリン脂質代謝系に及ぼす CBZ の影響について比較検討し、同時に覚醒剤の一つで精神分裂病の病因研究にも用いられる methamphetamine (MAP) の同代謝系に及ぼす影響も比較検討し以下の結果を得た。1) ラット脳内イノシトールリン脂質代謝系に  $\alpha_1$ -adrenergic receptor の関与が示唆された。2) Li と同様、CBZ においても control と比較して inositol 1-phosphate (IP<sub>1</sub>) の有意な蓄積を認め、Li と類似した作用機序で CBZ も抗躁効果を有するものと考えられた。3) 中枢神経興奮作用を有する MAP はラット脳内イノシトールリン脂質代謝系を亢進させる作用が示唆された。4) MAP の作用機序を利用して Li と CBZ を比較したところ、IP<sub>1</sub>、inositol biphosphate (IP<sub>2</sub>)、inositol triphosphate (IP<sub>3</sub>)、の蓄積に違いがみられ IP<sub>3</sub> から IP<sub>2</sub> へ、IP<sub>2</sub> から IP<sub>1</sub> へ、IP<sub>1</sub> から inositol へと代謝される時に作用するそれぞれの phosphatase に対する作用が異なっている可能性があることが推定された。

(平成4年10月20日採用)

## The Effect of Lithium, Carbamazepine, and Methamphetamine on Intracellular Signal System in Rat Brain —On Phosphatidylinositol Metabolism—

Hiroto Shinkado

Lithium has been used in the treatment of patients with bipolar affective disorders. In recent years, A carbamazepine (CBZ) has also become widely accepted as mood stabilizer, but the mechanism of the chemical action of CBZ is still unclear. Since it is known that lithium inhibits phosphoinositide metabolism, it has been suggested that CBZ may also has the same action on phosphoinositide metabolism. On the other hand, since treatment with methamphetamine (MAP) has evoked manic and schizophrenic symptoms, it has been suggested that MAP may have the opposite

effect on phosphoinositide metabolism. Therefore, we decided to carry out an investigation comparing the effect of lithium on phosphoinositide metabolism with that of CBZ and MAP. In the present study, it was suggested that the  $\alpha$ -1 adrenergic receptor is related to phosphoinositide metabolism. The accumulation of the inositol 1-phosphate of CBZ was as predominant as that of lithium compared with noradrenaline only. Consequently, it is suggested that CBZ, like lithium, may also inhibit noted phosphoinositide metabolism. It was that MAP promoted phosphoinositide metabolism. When a comparison between lithium and CBZ using a MAP action pattern was made, different accumulation of inositol 1-phosphate, inositol biphosphate, and inositol triphosphate were observed. Therefore, it was concluded that each phosphatase possibly has different action pattern of metabolism, from inositol triphosphate to inositol biphosphate, inositol biphosphate to inositol 1-phosphate, and inositol 1-phosphate to inositol. (Accepted on October 20, 1992) *Kawasaki Igakkaishi* 18(3): 219-226, 1992

**Key Words** ① Phosphoinositide metabolism ② Lithium  
 ③ Carbamazepine ④ Methamphetamine  
 ⑤ Antimanic action

## 緒 言

躁うつ病は精神分裂病と並ぶ二大精神疾患の一つである。しかしその診断はいまだ精神症状とその経過に頼らざるをえず、その生物学的作用機序に関しては抗うつ薬、抗躁薬の作用機序の検討や、動物モデルを使用した研究、遺伝学、生化学、生理学など様々な角度から研究が行われているにもかかわらず、十分な見解は得られていないのも事実である。最近、抗うつ作用、抗躁作用を合わせもち、再発をくり返す躁うつ病に対して予防効果を有しているといわれ、情動調節薬 (mood stabilizer) と呼ばれ注目されている薬剤があり、その薬理作用の解明が躁うつ病の本体につながる可能性が示唆される。特に、近年、情動調節薬の一つである Li の細胞内情報伝達系への影響が注目され、その研究も数多く行われている。

そこで今回は、同じ情動調節薬のなかで臨床的にも最近注目されている carbamazepine (CBZ) と精神分裂病の病因研究にも用いられ中枢神経興奮作用のある methamphetamine

(MAP) を用いてラット脳内イノシトールリン脂質代謝系に及ぼす影響を *in vitro* で lithium (Li) と比較し検討した。

## 対象・実験方法

実験には Wistar 系雄性ラット (150~300 g) を使用した。断頭屠殺後、すぐに大脳皮質をスライス (50 mg) し、10 mM-glucose 含有 KRB 緩衝液 (PH 7.4, NaCl 69%, KCl 10.35%, CaCl<sub>2</sub> 0.028%, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.016%, MgSO<sub>4</sub> · 7 H<sub>2</sub>O 0.029%, NaHCO<sub>3</sub> 0.21%) で洗浄後、air を流し標識ラベルとして 2  $\mu$ Ci myo-(2-<sup>3</sup>H) inositol を添加し 37°C で 90 分間 incubation して細胞に取り込ませた。もう一度緩衝液で洗浄後、実験目的の薬物を種々の条件で投与し 37°C で 10 分間 incubation して反応させた。その後、receptor の agonist として noradrenaline 100  $\mu$ M を添加し 60 分間の incubation で刺激を行った。反応は 10% Trichloroacetic acid 液を加えて止め、水中に 10 分間静置した。そして Folch 法<sup>1)</sup> によってイノシトールリン酸を抽出し生じた上清を Dowex1 のギ酸タイプ (樹脂容量 1 ml)

カラムにかけ、イオン交換クロマトグラフィー法によって分離した。イノシトールリン酸の分析は、fraction collector を使用し、Berridge らの方法<sup>2), 3)</sup> に従って行い、以下の順番で流した。

- (1) distilled water 20 ml
- (2) 5 mM-disodium tetraborate/0.2 M-ammonium formate 15 ml
- (3) 0.1 M-formic acid/0.2 M-ammonium formate 30 ml
- (4) 0.1 M-formic acid/0.4 M-ammonium formate 30 ml
- (5) 0.1 M-formic acid/1.0 M-ammonium formate 30 ml

(3), (4), (5) にそれぞれ inositol 1-phosphate (IP<sub>1</sub>), inositol 1, 4-biphosphate (IP<sub>2</sub>), inositol 1, 4, 5-triphosphate (IP<sub>3</sub>) を溶出した。そしてそこで得られた其々のバイアルから 1 ml とり、シンチレーションミクスチャー 4 ml を加え液体シンチレーションカウンター (LSC-900) にかかけ、<sup>3</sup>H の放射活性を測定した。また、それぞれの磷脂質の含量を phospholipidB-Test 試薬 (和光) で測定し、放射線活性は radioactivity/lipid phosphorous mg で表した。

## 結 果

ラット脳内イノシトールリン脂質代謝系に及ぼす moxislyte, LiCl, carbamazepine, methamphetamine の影響の結果は **Table 1** に示した。また、統計学的処理は t 検定を用い、mean ± S. E. M. で表し p < 0.05 を有意差ありとした。

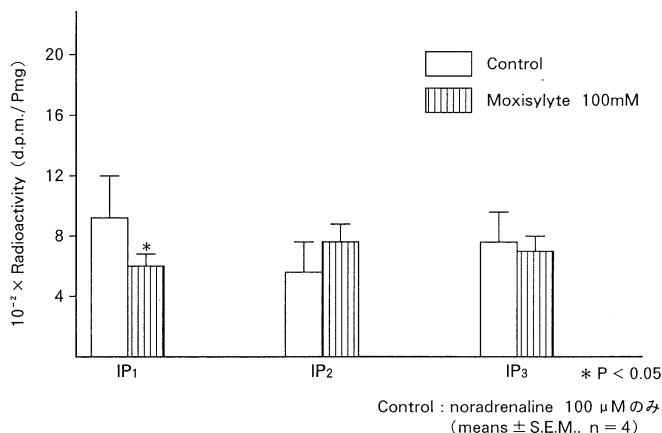
### 1. ラット脳内イノシトールリン脂質代謝系に關する receptor の検討

$\alpha_1$  及び  $\alpha_2$  receptor の agonist である noradrenaline 100  $\mu$ M で receptor を刺激し、これを control とした。そ

の前に  $\alpha_1$  receptor の選択的 antagonist である moxislyte 100 mM を用いてあらかじめ  $\alpha_1$  receptor を block しておいた群と比較したところ **Figure 1** のように IP<sub>2</sub>, IP<sub>3</sub> では control と比較して有意差はなかったが、IP<sub>1</sub> では moxislyte 100 mM を投与したほうが有意に低下していた (**Table 1**) (P < 0.05)。

### 2. ラット脳内イノシトールリン脂質代謝系に及ぼす Li, carbamazepine (CBZ) の影響の検討

control, LiCl 1 mM, CBZ 1 mM, LiCl 10 mM, CBZ 10 mM, LiCl 10 mM+CBZ 10 mM それぞれ投与し、IP<sub>1</sub>, IP<sub>2</sub>, IP<sub>3</sub> に分けて比較した。その結果は **Figure 2** に示したごとく濃度を 1 mM にした結果では LiCl 1 mM において IP<sub>1</sub> の有意な蓄積を認め (**Table 1**) (P < 0.01), CBZ 1 mM 投与では IP<sub>2</sub>, IP<sub>3</sub> は有意差はなく、IP<sub>1</sub> においてははっきりした有意差は認められなかったものの増加蓄積傾向が認められた (**Table 1**) (P < 0.1)。そこで LiCl 10 mM, CBZ 10 mM を投与し control と比較したところ IP<sub>2</sub>, IP<sub>3</sub> は有意差はなかったが、IP<sub>1</sub> ではどちらも有意に増加していた (**Table 1**) (P < 0.01) さらに LiCl 10 mM+CBZ 10 mM を同時に投与して比較したところ LiCl 10 mM 投与, CBZ 10 mM 投与と同様 IP<sub>1</sub> の有意な蓄積を認めた (**Table 1**) (P < 0.01)。



**Fig. 1.** Inhibitory effects of moxislyte on PI response to noradrenaline in rat cerebral cortex slice

**Table 1.** The influence of various drugs on inositol phosphate labeling in rat cerebral cortex

Drug addition	Radioactivity in inositol phosphate (d. p. m./Pmg)		
	IP <sub>1</sub>	IP <sub>2</sub>	IP <sub>3</sub>
Control (noradrenaline 100 μm)	862.46±121.11	583.42±144.41	785.67±135.73
moxisylyte 100 mM	580.05± 97.58*	733.22± 89.36	755.10± 51.66
LiCl 1 mM	2562.98±583.84**	892.02±258.24	748.05±198.90
CBZ 1 mM	1347.73±241.55	737.39±127.84	667.59±215.65
LiCl/10 mM	2232.22±437.35**	750.96± 45.78	690.95± 96.68
CBZ 10 mM	1885.10±252.61**	787.57± 81.05	697.90± 97.52
LiCl 10 mM+CBZ 10 mM	1607.59±247.57**	741.14± 92.22	700.47± 98.23
LiCl 10 mM+MAP 10 mM	1868.89±144.89**	1223.15±106.05**	1071.78±179.24*
CBZ 10 mM+MAP 10 mM	3998.39±968.26**	738.53±147.21	644.01± 95.57

\* : P&lt;0.05, \*\*P&lt;0.01

IP<sub>1</sub>; inositol 1-phosphate

CBZ; carbamazepine

IP<sub>2</sub>; inositol 1, 4-biphosphate

MAP; methamphetamine

IP<sub>3</sub>; inositol 1, 4, 5-triphosphate

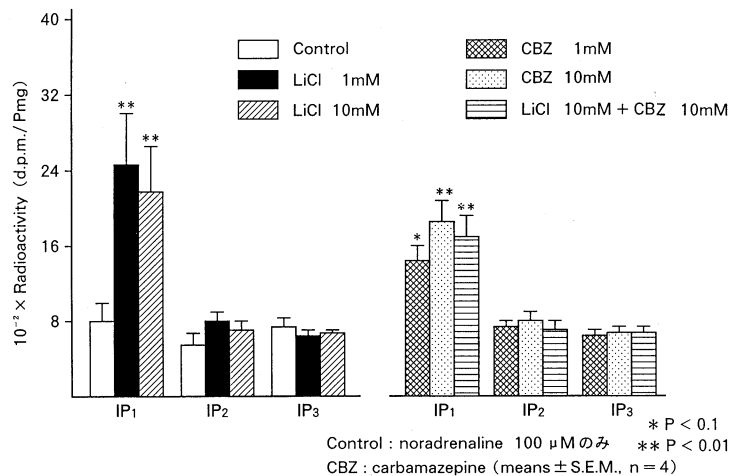
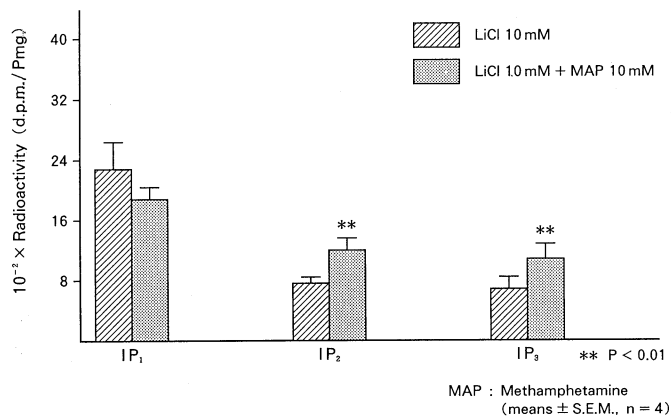
(means±S. E. M., n=4)

### 3. ラット脳内イノシトールリン脂質代謝系に及ぼす MAP の影響の検討 (Li との比較)

LiCl 10 mM, LiCl 10 mM+MAP 10 mM をそれぞれ投与し, IP<sub>1</sub>, IP<sub>2</sub>, IP<sub>3</sub> を比較したところ, **Figure 3** のように IP<sub>1</sub> には有意差は認められなかったが, IP<sub>2</sub>, IP<sub>3</sub> には MAP を投与したほうが有意に増加蓄積するという結果を得た (**Table 1**) (P<0.01).

### 4. ラット脳内イノシトールリン脂質代謝系に及ぼす MAP+LiCl, MAP+CBZ の影響の検討

MAP 10 mM+LiCl 10 mM, MAP 10 mM+CBZ 10 mM のイノシトールリン脂質代謝系に及ぼす影響を control と比較し検討した。その結果, **Figure 4** のように IP<sub>1</sub> については control と比較して MAP 10 mM+LiCl 10 mM, MAP 10

**Fig. 2.** The effect of LiCl and carbamazepine on noradrenaline-induced inositol phosphate accumulation in rat cerebral cortex slice**Fig. 3.** The effect of LiCl and methamphetamine on noradrenaline-induced inositol phosphate accumulation in rat cerebral cortex slice

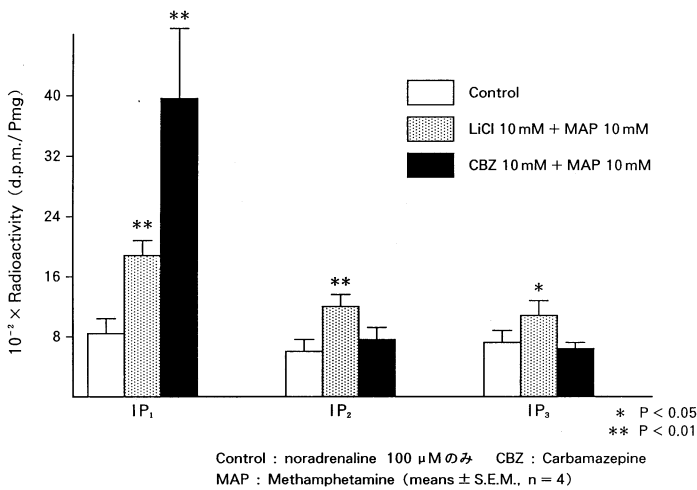


Fig. 4. The effect of LiCl+methamphetamine and carbamazepine+methamphetamine on noradrenaline-induced inositol phosphate accumulation in rat cerebral cortex slice

mM+CBZ 10 mM, 共に有意に増加蓄積しており (Table 1) ( $P < 0.01$ ), と同時に, MAP 10 mM+CBZ 10 mM の方が MAP 10 mM+LiCl 10 mM に比べてさらに有意に増加蓄積 ( $P < 0.01$ ) しているという結果を得た. そして IP<sub>2</sub>, IP<sub>3</sub>をそれぞれみてみると control と比較して CBZ 10 mM+MAP 10 mM は有意差はなかったが, LiCl 10 mM+MAP 10 mM においては IP<sub>2</sub>, IP<sub>3</sub>共に有意に蓄積 (Table 1) ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ) しているという結果を得た.

### 考 察

外部刺激物質の受容体への結合以降, そのリガンドに特有の細胞応答を生じるために, つぎにセカンドメッセンジャーと呼ばれる物質が重要な役割を演じている. セカンドメッセンジャーとして知られているものに cyclic AMP (サイクリックアデノシン3', 5'リン酸) や cyclic GMP (サイクリックグアノシン3', 5', リン酸) があり, Li はそれぞれの生成酵素であるアデニレートシクラーゼ (AC), グアニレートシクラーゼ (GC) に対して抑制作用を持つということは報告されている.<sup>4)~6)</sup> また情動調節薬の一つである CBZ も, ラット脳切片を用いた実験において c-AMP,

c-GMP の生成を抑制することが以前に報告されている.<sup>7)</sup> 今回, 同じくセカンドメッセンジャーであるイノシトールリン脂質代謝系に焦点を当て, Li, CBZ, MAP のラット脳内イノシトールリン脂質代謝系に及ぼす作用を比較し, 検討した.

receptor は生体膜, あるいは細胞液に存在して, 外来性の物質, あるいは物理的的刺激を認識して, 細胞に応答を誘起する構造体であり receptor に agonist が結合して初めて細胞内のセカンドメッセン

ジャーが作用を発揮するということになる. ラット脳内イノシトールリン脂質代謝は 5-HT<sub>2</sub> receptor を介して生じることは示されており,<sup>9),10)</sup> また 5-HT<sub>2</sub> receptor 刺激によるイノシトールリン脂質代謝に及ぼす Li の慢性投与の効果の報告<sup>11)</sup> もある. ラット脳内イノシトールリン脂質代謝系と adrenergic receptor との関係においては α<sub>1</sub>-adrenergic receptor がイノシトールリン脂質系と共役し, α<sub>2</sub>-adrenergic receptor アデニレートシクラーゼ系と抑制的に共役していることはいわれている.<sup>12)</sup>

今回, α<sub>1</sub> および α<sub>2</sub> adrenergic receptor の agonist である noradrenaline 100 μM を使用し, receptor の刺激物とした. そこで α<sub>1</sub>-adrenergic receptor の関与を確認する目的で α<sub>1</sub>-adrenergic receptor の選択的 antagonist である moxisylyte 100 mM を使用し IP<sub>1</sub> の蓄積を比較したところ Figure 1 のように moxisylyte 100 mM を使用した方が IP<sub>1</sub> の有意な減少が認められ, α<sub>1</sub>-adrenergic receptor の選択的 agonist による IP<sub>1</sub> の抑制効果から α<sub>1</sub>-adrenergic receptor がラット脳内イノシトールリン脂質代謝系に影響を及ぼしていることが確認できた.

つぎに Li とイノシトールリン脂質代謝系との関係においては数多くの報告があり, まず, 1971

年, Allison と Stewart が Li 投与によりラット脳中の遊離 myo-inositol が減少することを見つけた。<sup>13)</sup> 最近では通常, 受容体活性化を受けて生じた IP<sub>3</sub> は phosphatase によって IP<sub>2</sub> へ, IP<sub>2</sub> は IP へ IP はさらに myo-inositol へと代謝されるのであるがそれぞれの酵素である monophosphatephosphatase, polyphosphatephosphatase に対する非拮抗的阻害作用,<sup>14)~16)</sup> 受容体-G 蛋白-PLC 関連への抑制作用<sup>17)</sup> 等がある。この中で monophosphatephosphatase の阻害作用により, 代謝の最後のステップである IP から myo-inositol を阻害することで中枢神経系の遊離 myo-inositol 不足を起こし, いわゆる, 刺激伝達に関与する受容体の活性化を抑制して抗躁効果を有するのではないかと推察されている。そこで今回は, 最近情動調節薬とよばれ, Li とほぼ同等の抗躁作用をもち,<sup>18)</sup> 難治性双極型感情障害や, 従来の抗精神病薬によっても無効である重症の躁状態に対して Li との併用療法が推奨されている CBZ を使用してイノシトールリン脂質代謝系への影響をみたところ, まず LiCl 1 mM, LiCl 10 mM とともに IP<sub>1</sub> の有意な蓄積を認め, IP から myo-inositol への阻害作用の存在は確認できた。同様に CBZ 1 mM, CBZ 10 mM においては CBZ 1 mM では IP<sub>1</sub> の蓄積傾向 (P < 0.1), CBZ 10 mM では有意な蓄積をみた。そこで LiCl, CBZ どちらも有意差の認められた 10 mM の濃度で実験を行い LiCl と CBZ を同時に作用させたところ, Li 単独, CBZ 単独と同様 IP<sub>1</sub> の有意な蓄積を認めた。つまり LiCl 10 mM, CBZ 10 mM, LiCl 10 mM+CBZ 10 mM, いずれも IP<sub>1</sub> に有意な蓄積を認め, IP<sub>2</sub>, IP<sub>3</sub> には有意差はなかった。このことは, もし CBZ がイノシトールリン脂質代謝系以外の部位(受容体, G 蛋白, phospholipase-C 等)に影響を与えるとすれば当然 IP<sub>1</sub>, IP<sub>2</sub>, IP<sub>3</sub> の蓄積に変化が出てきても不思議ではないと思われる。したがって間接的ではあるが CBZ は Li と同様になんらかのイノシトールリン脂質代謝系に及ぼす影響が存在するのではないかと推察できる。CBZ はイノシトールリン脂質代謝に影響を与えないという報告

もあるが,<sup>19)</sup> 彼らは総イノシトールリン酸のみを比較して結論を出しており, IP<sub>1</sub>, IP<sub>2</sub>, IP<sub>3</sub> それぞれの変化をみていないためではないかと思われる。

つぎに 1981 年に Barkai がラットをアンフェタミンで興奮させると, ラット脳内の myo-inositol は dose dependent に産生が上昇してくると報告しており,<sup>20)</sup> 覚醒剤の一つで中枢神経興奮作用を有し, 精神分裂病の病因研究にも用いられる MAP がなにかイノシトールリン脂質代謝系に影響を及ぼしているのではないかと考え, その作用を Li と比較し検討した。その結果, IP<sub>1</sub> は Li, Li+MAP とともに蓄積に大きな差はなかったが, Li+MAP では IP<sub>2</sub>, IP<sub>3</sub> が有意に増加蓄積を認めた。このことから MAP はイノシトールリン脂質代謝系をなんらかの異常な形で亢進させることが推察された。<sup>3</sup>H-IP<sub>3</sub> 特異結合が分裂病患者死後脳被殻で有意の増加を示したという報告<sup>21)</sup> もあり, 分裂病ではイノシトールリン脂質代謝系の異常が存在することは推察され MAP の使用による代謝の亢進は十分に考えられることと思われる。そしてその推察される作用機序を利用して, Li+MAP, CBZ+MAP で実験を行った。すると CBZ+MAP では IP<sub>1</sub> の著明な蓄積が認められ, control だけでなく Li+MAP と比較しても有意な蓄積であった。ところが IP<sub>2</sub>, IP<sub>3</sub> をみみると Li+MAP は control と比較して有意な蓄積を認めたのに対し CBZ+MAP では有意差は認めなかった。この結果からも, Li と同様 CBZ においてもラット脳内イノシトールリン脂質代謝系になんらかの影響が存在すると思われる。そして両者のイノシトールリン脂質代謝産物 (IP<sub>1</sub>, IP<sub>2</sub>, IP<sub>3</sub>) の蓄積の違いから, IP<sub>3</sub> から IP<sub>2</sub> へ, IP<sub>2</sub> から IP へ, IP から myo-inositol への代謝に関係する酵素に対する影響が異なっている可能性が推察できる。

つまり MAP+Li で IP<sub>1</sub>, IP<sub>2</sub>, IP<sub>3</sub> の有意な増加蓄積から, 従来 Li の作用機序として報告のある inositol polyphosphate 1-phosphatase, inositol monophosphate phosphatase 両方に対する阻害作用は推定される。これに対し, CBZ

は MAP+CBZ において Li+MAP と比較して IP<sub>1</sub>の極端な有意のある蓄積は認められたもの、IP<sub>2</sub>、IP<sub>3</sub>は有意な蓄積を認めておらず、このことから、実験法として in vitro でイノシトールリン脂質代謝産物を比較したいわば間接的にはあるがより inositol monophosphatephosphatase に強い阻害作用があり、inositol polyphosphate-phosphatase には影響は少ないのではないかと推定された。

稿を終えるにあたり、ご指導、ご校閲いただいた川崎医科大学精神科学教室 渡辺昌祐教授に深甚の意を表すとともに、直接ご指導いただいた同科 森下茂講師をはじめ、本研究にご協力いただいた精神科学教室員諸兄、RI センター、動特飼育センターの皆様方のご厚情に感謝いたします。

なお、本論文の要旨は、第21回日本精神神経薬理学会 (1991年11月1日、前橋) において発表した。

## 文 献

- 1) Folch, J., Lees, M. and Sloane Stanley, G. H. : A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J. Biol. Chem.* 226 : 497—509, 1957
- 2) 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
- 3) Berridge, M. J., Dawson, Rex M. C., Dawnes, 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
- 4) Wood, A. and Goodwin, G. M. : A review of the biochemical and neuropharmacological actions of lithium. *Psychol. Med.* 17 : 579—600, 1987
- 5) Zats, M. : Low concentration of lithium inhibit the synthesis of Cyclic AMP and Cyclic GMP in rat pineal gland. *J. Neurochem.* 32 : 1315—1321, 1979
- 6) Kanba, S. and Richelson, E. : Antimuscarinic effect of lithium. *N. Engl. J. Med.* 310 : 989—990, 1984
- 7) Palmer, G. C., Jones, D. J., Medina, M. A. and Stavinoha, W. B. : Anticonvulsant drug actions on in vitro and in vivo levels of Cyclic AMP in the mouse brain. *Epilepsia* 20 : 95—104, 1979
- 8) Palmer, G. C., Palmer, S. J. and Legendre, J. L. : Guanylate Cyclase-Cyclic GMP in mouse cerebral cortex and cerebellum : Modication by anticonvulsants. *Exp. Neurol.* 71 : 601—614, 1981
- 9) Kendall, D. A. and Nahorski, S. R. : 5-Hydroxytryptamine-stimulated inositol phospholipid in rat cerebral cortex. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 233 : 473—479, 1985
- 10) Conn, P. J. and Sanders-Bush, E. : Serotonin-Stimulated phosphoinositide turnover : Medication by the S<sub>2</sub> binding site in rat cerebral cortex but not in subcortical regions. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 234 : 195—203, 1985
- 11) Hide, I., Kato, T. and Yamawaki, S. : In vivo determination of 5-Hydroxytryptamine receptor stimulated phosphoinositide turnover in rat brain. *J. Neurochem.* 53 : 556—560, 1989
- 12) Fain, J. N. and Garcia-Sainz, J. A. : Role of phosphatidylinositol turnover in alpha<sub>1</sub> and of adenylate cyclase inhibition in alpha<sub>2</sub> effect of catecholamines. *Life Sci.* 26 : 1183—1194
- 13) Allison, J. H. and Stewart, M. A. : Reduced brain inositol in lithium treated rats. *Nature New Biol.* 233 : 267—268, 1971
- 14) Hallcher, L. M. and Sherman, W. R. : The effects of lithium ion and other agents on the activity of myo-inositol-1-phosphatase from bovine brain. *J. Biol. Chem.* 255 : 10896—10901, 1980
- 15) Inhorn, R. C. and Majerus, P. W. : Properties of inositol polyphosphate 1-phosphatase. *J. Bio. Chem.* 263 : 14559—14565, 1988
- 16) Nahorski, S. R., Ragan, C. L. and Challiss, R. A. J. : Lithium and the phosphoinositide cycle : an

- example of uncompetitive inhibition and its pharmacological consequences. *Trends Pharmacol. Sci.* 12 : 297—303, 1991
- 17) Kendall, D. A. and Nahorski, S. R. : Acute and chronic lithium treatments influence agonist and depolarization-stimulated inositol phospholipid hydrolysis in rat cerebral cortex. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 241 : 1023—1027, 1987
  - 18) 渡辺昌祐 : カルバマゼピンとリチウムの抗躁効果の比較—2つの二重盲検比較試験資料に基づく分析—. *精神医学* 25 : 1265—1273, 1983
  - 19) Elphick, M., Taghavi, Z., Powell, T. and Godfrey, P. P. : Alteration of inositol phospholipid metabolism in rat cortex by lithium but not carbamazepine. *Eur. J. Pharmacol.* 156 : 411—414, 1988
  - 20) Barkai, A. I. : Myo-inositol turnover in the intact rat brain. *J. Neurochem.* 36 : 1485—1491, 1981
  - 21) 西野直樹, 北村 登, 橋本健志 : 精神分裂病の細胞内情報伝達系. *臨床精神医学* 20 : 1471—1480, 1991