



Inhibition by lithium of dopamine receptors in rat prolactin relea

谷本, 健士

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1982-11-24

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙0783

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2000783>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・(本籍)	たにもとけんじ (兵庫県)
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博ろ第 684 号
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位授与の日付	昭和 57 年 11 月 24 日
学位論文題目	INHIBITION BY LITHIUM OF DOPAMINE RECEPTORS IN RAT PROLACTIN RELEASE ラットのプロラクチン分泌におけるドーパミン受容体に 対するリチウムの抑制的作用

審査委員 主査 教授 中井久夫
教授 田中千賀子 教授 藤田拓男

論文内容の要旨

緒言

リチウムが躁うつ病の治療および予防に特異的な効果をもつことは広く知られている。しかし、その作用機序については不明な点が多い。従来から多くの報告によって躁うつ病患者において脳内アミン代謝の異常が報告されてきた。そして、リチウムも脳内アミン代謝を介した奏効機序が考えられている。一方、下垂体前葉ホルモンであるプロラクチンの分泌はドーパミン作動性によって抑制され、セロトニン作動性によって促進される。また、最近、内因性モルヒネ様物質によって血漿プロラクチン値が上昇することが報告されてきた。そこで、われわれはハロペリドール（ドーパミン拮抗薬）、アポモルフィン（ドーパミン親和薬）、5-hydroxytryptophan（セロトニン前駆体）と β -endorphin に対するプロラクチンの反応にリチウムが如何なる影響を及ぼすか検討し、リチウムの脳内における作用機序について考察を加えた。

研究材料と方法

体重 200～250 g のウイスター系雄ラットを使用した。右心房にカテーテルを留置した無麻酔ラットにて実験を行った。一部、麻酔薬の影響をみるためにウレタン麻酔（1.5 g/kg, i.p）下においても検討を加えた。

塩化リチウム 5mM/kg を腹腔内に投与し、4 時間後に実験を開始した。対照群には生食水を投与した。各々の薬物を静脈内投与し、経時的に採血した。 β -endorphin の投与は側脳室に留置したカテーテルより行った。各薬物の投与量は、ハロペリドール（0.5 mg/kg）、アポモルフィン（20 mg/kg）、5-hydroxytryptophan（5-HTP, 20mg/kg）、 β -endorphin（2 μ g/rat）で

ある。

結 果

無麻酔ラットにおける塩化リチウム投与後4時間の経時的血漿プロラクチン値の変化は、生食水を投与した対照群と比べ明らかな差はみられなかった。しかしながら、リチウムを投与された無麻酔ラットにおけるハロペリドールによるプロラクチン増加反応は対照群と比べ著明に増大した。さらに、ウレタンで麻酔したラットにおいても同様な結果が得られた。すなわち、麻酔薬の有無にかかわらずハロペリドールによるプロラクチン分泌増加はリチウムによって促進された。

プロラクチン基礎値を上昇させるために、実験開始2日前より estrogen benzoate (50 μ g/rat, s.c) を投与した無麻酔ラットにアポモルフィンを投与すると、プロラクチン値は明らかに低下した。しかし、リチウム群のアポモルフィンによるプロラクチン分泌抑制の割合は対照群と比べ有意に低値を示した。無麻酔ラットにおいて、5-HTPと β -endorphinのいずれを投与してもプロラクチン基礎値は著明に上昇したが、リチウムによる明らかな影響はうけなかった。

考 察

本研究より、リチウムはプロラクチンの基礎分泌に明らかな影響を与えないが、ハロペリドールによるプロラクチン分泌増加を増強させ、また、アポモルフィンによるプロラクチンの分泌抑制に拮抗することが明らかとなった。いくつかの報告は躁病における脳内ドーパミン過活動を示唆している。そして、リチウムがドーパミン合成に抑制的に作用することが知られており、その作用機序と関連して興味もたれてきた。今回、われわれの得た結果はドーパミン受容体に対するリチウムの作用を説明したものと思われる。すなわち、プロラクチン分泌においてドーパミン受容体の感受性が変化したときに、リチウムがそれに対し抑制的に作用する。この現象はリチウムの抗躁作用に密接に関連すると思われる。

リチウムがセロトニン代謝に種々の影響をおよぼすことが報告されているが、われわれの結果では5-HTPによるプロラクチン分泌増加にリチウムは有意な変化を与えなかった。

最近、内因性モルヒネ様物質が躁病患者の髄液中で増加している。また、その特異的な拮抗薬であるナロキソンが躁病に有効であるなどと報告されてきた。

そこで、リチウムの作用機序と内因性モルヒネ様物質との関連性について興味もたれている。しかし、 β -endorphin によるプロラクチン分泌増加においてはリチウムによる明らかな影響がみられなかった。

結 語

リチウムのラットにおけるプロラクチン分泌におよぼす影響について検討し、以下の成績を得た。

- (1) リチウムはハロペリドールによるプロラクチン分泌増加を有意に増強し、またアポモルフィンによるプロラクチン分泌抑制には明らかに拮抗した。
- (2) 5-HTP や β -endorphin によるプロラクチン分泌増加においては、リチウムによる明らかな影響はみられなかった。

これらの結果はドーパミン受容体に変化をうけるときにのみ、リチウムがこの受容体に抑制的に作

用することを示唆している。これはリチウムの臨床効果と密接に関連するものと思われる。

論文審査の結果の要旨

抗躁剤としてのリチウムの地位はすでに確立されており、また躁うつ病の再発予防にも著効を有し、臨床上非常に有用である。しかもリチウムは、他のすべての抗精神病薬と全く異なったものであるため、精神薬理学的作用機序はきわめて興味をそそるものである。

谷本らは、参考論文1にあるように、躁病患者においては、リチウムによる治療がプロラクチンの分泌を増大させること、および正常人においてはこの増大がみられないことを発見した。この実験結果に立脚して、より詳細な、プロラクチン分泌に対するリチウムの影響を本研究において行った。

その結果をみると、リチウム自体がプロラクチンの基礎分泌に影響するのではなく、ドーパミン作動性ニューロンの機能を変化させるような薬物（たとえばハロペリドール）の共存下においてのみ、プロラクチン分泌を増加させるのをみいだした。

本研究にもとづいて、谷本らは、プロラクチン分泌に及ぼす視床下部よりの神経支配と、躁うつ病のアミン仮説とを総合して、リチウムは、ドーパミン受容体に対して抑制的に作用しているという仮説に到達した。

本研究はリチウムの抗躁作用についてその作用機序を研究したものであるが、従来ほとんど行われなかった、リチウムのドーパミン受容体に対する作用を神経内分泌学的に *in vivo* において研究し、これについて重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。よって本研究者は、医学博士の学位を得る資格があると認める。