

綜 説

精神分裂病死後脳の神経伝達物質受容体

融 道 男

信州大学医学部精神医学教室

Neurotransmitter Receptors in Post-mortem Schizophrenic Brains

Michio TORU

Department of Psychiatry, Shinshu University School of Medicine

**Key words :** schizophrenia, muscarinic acetylcholine receptor, noradrenaline  $\alpha_1$  receptor, glutamic acid receptor, dopamine  $D_2$  receptor

精神分裂病, ムスカリン性アセチルコリン受容体, ノルアドレナリン  $\alpha_1$  受容体, グルタミン酸受容体, ドーパミン  $D_2$  受容体

はじめに

精神分裂病をはじめとする精神疾患の原因として脳の神経伝達物質の異常が想定されている。分裂病についていえば、その急性期の症状がドーパミン拮抗剤で劇的に改善されることが重要な論拠である。

数年前から行われるようになった死後脳の生化学的

分析において、受容体結合法を用いて神経伝達物質受容体が測定されるようになった。受容体の死後変化は顕著でなく、測定の意義も大きい。用いるリガンドやベースラインとする薬物によって意味づけは異なってくる。

表1 精神分裂病患者(A)および対照患者(B)の背景

(A) Schizophrenics

Age	Sex	Type and course (DSM-III)	Cause of death
S1	50 M	disorganized type, in remission	myocardial infarction
S2	62 F	undifferentiated type, subchronic with acute exacerbation	myocardial infarction
S3	41 M	catatonic type, chronic with acute exacerbation	pneumonia, convulsions
S5	46 F	paranoid type, chronic	sudden death
S6	54 M	undifferentiated type, chronic	spinal caries, panperitonitis
S7	64 F	disorganized type, chronic	cardiac thrombosis
S11	70 M	disorganized type, chronic	myocardial infarction
S12	69 M	disorganized type, chronic	cardiac failure
S13	73 M	undifferentiated type, chronic	stomach cancer
S14	53 F	disorganized type, chronic	ovarian cancer
S15	68 M	undifferentiated type, chronic	suffocation
S16	75 F	disorganized type, chronic	pancreatic cancer
S17	56 M	disorganized type, chronic	pneumonia, respiratory insufficiency

## (B) Controls

	Age	Sex	Cause of death
C1	53	M	sudden death, convulsion
C2	65	F	myocardial infarction
C3	67	M	ileus
C4	73	M	pancreatic cancer, D.I. tract bleeding
C5	52	F	breast cancer
C6	54	M	liver cirrhosis
C7	71	F	renal failure, heart failure
C11	73	M	colon cancer
C12	61	M	lung cancer, renal failure
C14	74	F	pancreatic cancer
C15	69	M	common bile duct cancer
C16	74	M	disseminated intravascular coagulation

本論文では、分裂病13例、対照12例(表1)の死後脳を用いて測定した4種の受容体について、測定法も含めて記述した。新しいリガンドが続々と開発されているので、精神疾患に関する受容体の知識は今後さらに深まるにちがいない。

## I ムスカリン性アセチルコリン受容体

## A 方 法

$^3\text{H}$ -quinuclidinyl benzilate (QNB) 結合法は、Yamamura と Snyder<sup>1)</sup>, Rosenberger ら<sup>2)</sup>, Ehlert ら<sup>3)</sup>の方法を一部改変して行った<sup>4)</sup>。すなわち0.32 M しょ糖ホモジネートを1,000×g, 10分間遠沈した上清を、45,000×g, 20分間遠沈。得た沈渣を、10mM 塩化マグネシウムを含む50mM Tris-塩酸バッファーで蛋白濃度が0.15-0.2mg/ml となるように再懸濁し、その0.2ml を用いた。10<sup>-6</sup>M atropine の存在、非存在の差で特異結合を求め、0.02-0.32nM の $^3\text{H}$ -QNB (NEN, 33.1 Ci/m mole) を用いて、総量0.6ml とし、21°C, 180分間インキュベートしたのち、フィルター(Whatman GF/B)で吸引濾過し、冷却したバッファー10ml で2回洗滌し、フィルターを10ml の液体シンチレーションカクテル(7%水含有Triton-toluene シンチラント)中に入れ、4°Cで一晩放置したのち、放射能を測定した。受容体測定実験はすべてトリプレートで行い、結果はScatchard 解析した。

## B 結 果

内側前頭皮質(Brodmann, 9, 10, 46野)の $^3\text{H}$ -QNB 結合は、 $B_{\text{max}}$  については分裂病群と対照群の間に差

はなかったが、分裂病群の $K_D$ が対照に比し有意に高かった。分裂病群を服薬群と非服薬群に分けてみると、非服薬群と対照群の間には $B_{\text{max}}$ ,  $K_D$ とも差がなかったが、服薬群の $B_{\text{max}}$ ,  $K_D$ とも対照群に比し有意に高かった。服薬群の有意な高値は非服薬群に対して認められた(図1A)。

眼窩前頭皮質(Brodmann 45, 47野)の結果もほぼ同様で、服薬群分裂病の $B_{\text{max}}$ ,  $K_D$ とも、対照群あるいは非服薬群分裂病に比し有意に高かった。分裂病全体の $B_{\text{max}}$ ,  $K_D$ も対照より有意に高値であった(図1B)。

## C 考 察

分裂病死後脳のムスカリン性アセチルコリン受容体は今まで2人の研究者が測定している。Bennett ら<sup>5)</sup>は前頭葉皮質(Brodmann 6, 8-11, 44-47野)を用い、 $^3\text{H}$ -QNB 特異結合が分裂病群でやや減少する傾向があったと報告している。一方、Crow ら<sup>6)</sup>は尾状核および被殻の $^3\text{H}$ -QNB 特異結合には差がなかったという。われわれの結果で、死亡直前まで抗精神病薬および抗パーキンソン薬を服用していた服薬群の $B_{\text{max}}$ ,  $K_D$ が対照群に比し高かったのは、これらの薬物によってアセチルコリン受容体が増加したものと推定される。ラットに atropine を反復投与すると、海馬におけるムスカリン性アセチルコリン受容部位が増加し、 $^3\text{H}$ -QNB に対する親和性が用量依存性に低下することが知られている<sup>7)</sup>。今回対象とした服薬群が服用していた薬物は butyrophenone 系の haloperidol, spiperone, pipamperone, phenothiazine 系の chlorpromazine, levomepromazine, thioproperazine, さらに oxypertine, clocapramine などであった。これに併用薬として, trihexyphenidyl, promethazine, amitriptylineなどを服用していた。これらの薬物のヒト大脳皮質膜標品と $^3\text{H}$ -QNB の結合を阻害する力価を調べたところ, oxypertine や butyrophenone 系薬物は $\text{IC}_{50}$ が10<sup>-5</sup>M以上であり, chlorpromazine や levomepromazine は10<sup>-7</sup>Mである。 $^3\text{H}$ -QNB 結合の阻害作用は併用薬のほうがむしろ強く, promethazine や amitriptyline は10<sup>-8</sup>M, trihexyphenidyl は10<sup>-9</sup>M オーダーの $\text{IC}_{50}$ を示した<sup>4)</sup>。6例の服薬群のうち butyrophenone 系抗精神病薬を服用していた4例はいずれも trihexyphenidyl, amitriptyline あるいは promethazine を併用していた。したがって服薬群における $^3\text{H}$ -QNB 結合の $B_{\text{max}}$ ,  $K_D$ の増加は、死亡前にアセチルコリン

精神分裂病死後脳の神経伝達物質受容体

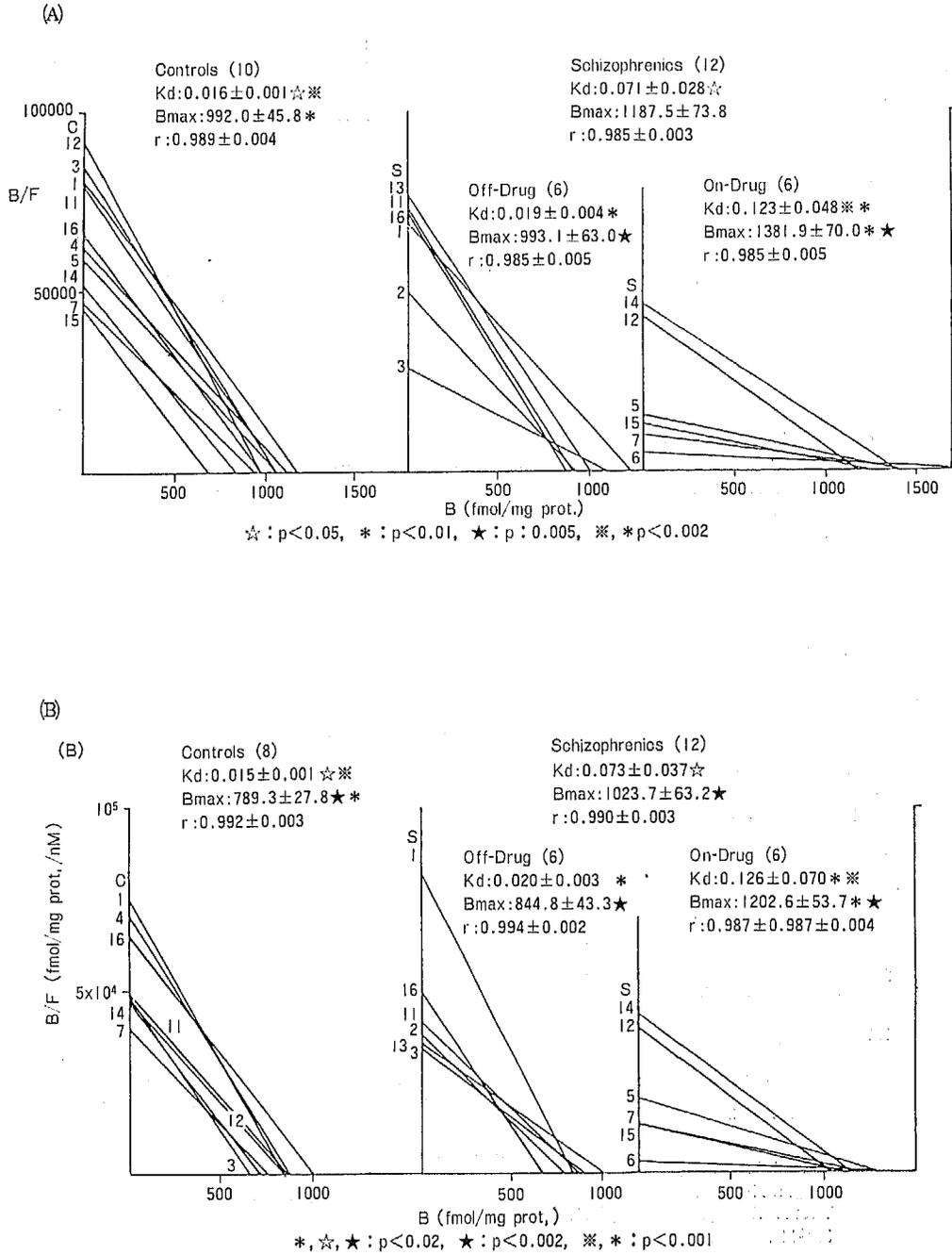
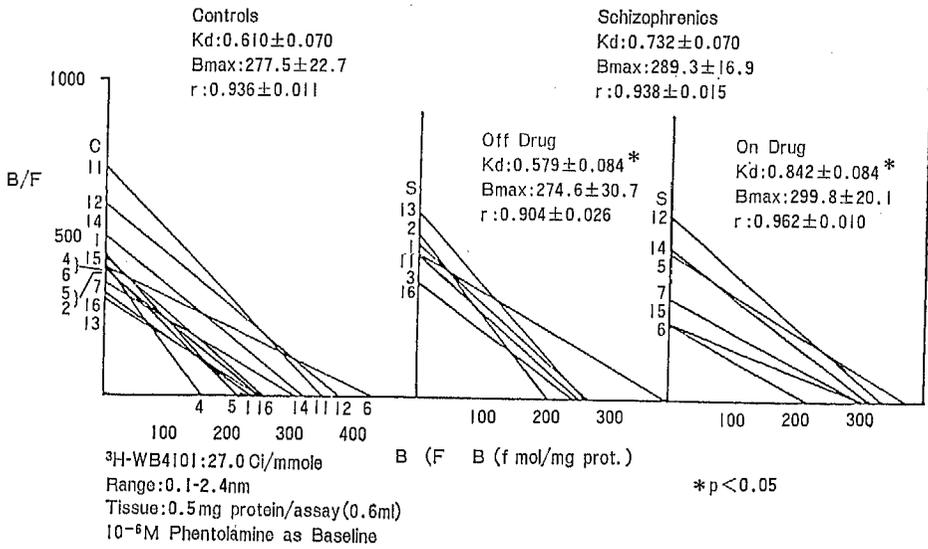


図1 精神分裂病12例(服薬群6, 非服薬群6)および対照(10および8例)の内側前頭皮質(A), 眼窩前頭皮質(B)におけるムスカリン性アセチルコリン受容体。10<sup>-6</sup>Mのatropineをベースラインとし, 0.02~0.32nMの<sup>3</sup>H-quinuclidinyl benzilateを展開してScatchard解析した。

(A)



(B)

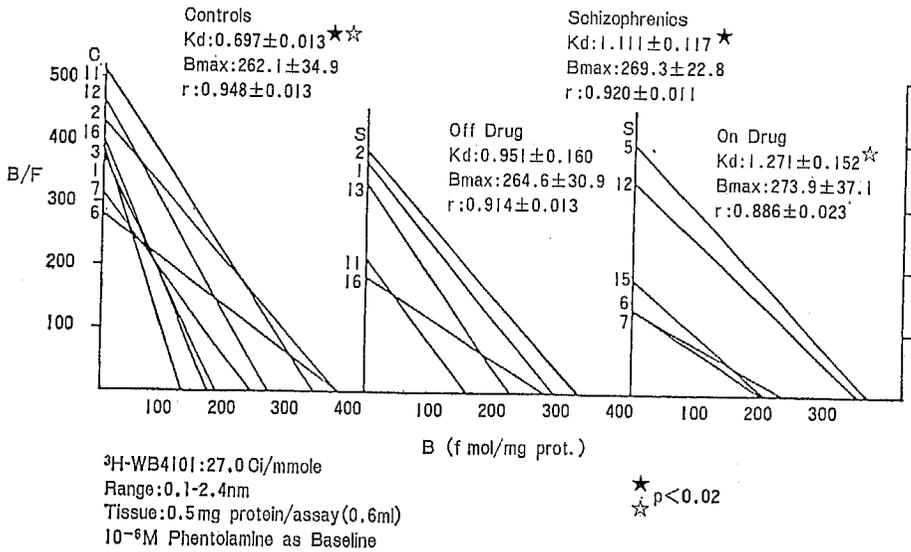


図2 精神分裂病(S)および対照(C)の内側前頭皮質(A), 眼窩前頭皮質(B)におけるノルアドレナリン  $\alpha_1$  受容体。  
10<sup>-6</sup>M の phentolamine をベースラインとし, 0.1~2.4nM の <sup>3</sup>H-WB4101 を展開して Scatchard 解析した。

精神分裂病死後脳の神経伝達物質受容体

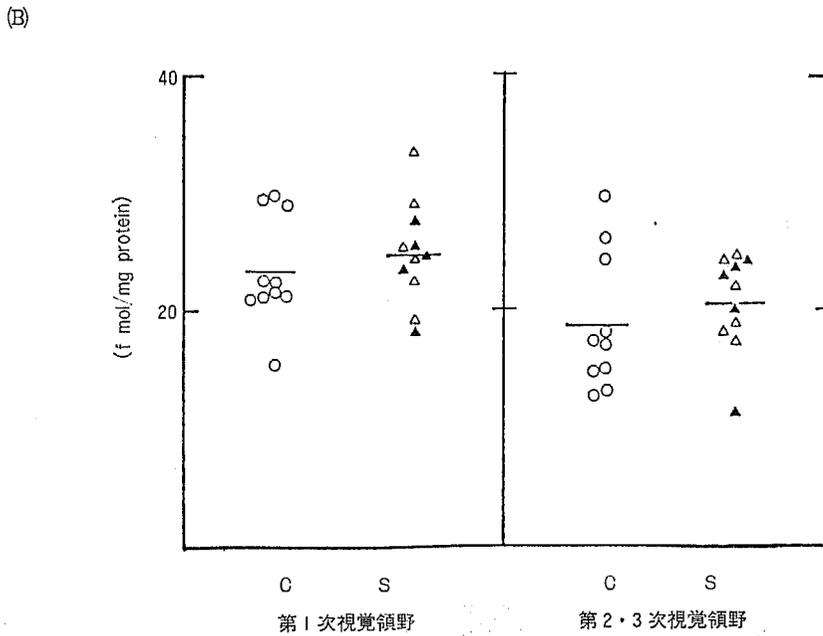
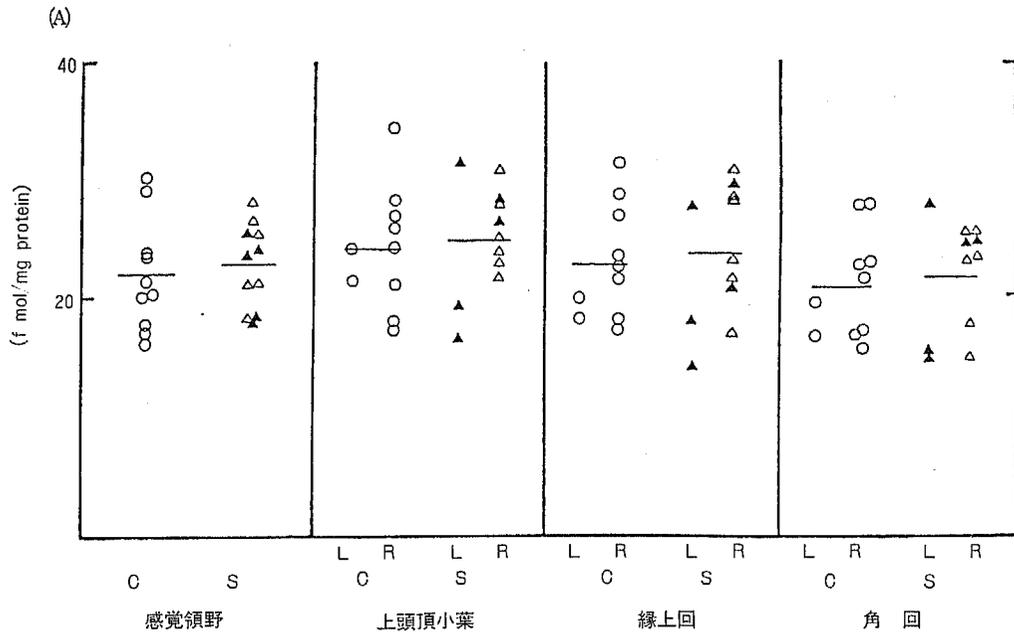


図3 精神分裂病(s)および対照(C)の頭頂葉(A), 後頭葉(B)におけるノルアドレナリン  $\alpha_1$  受容体。

$10^{-8}M$  の phentolamine をベースラインとし,  $0.37nM$  の  $^3H$ -WB4101 を用いて測定した。

△非服薬群 ▲服薬群

受容体が薬物により遮断されていた結果生じたものと思われる。死亡前少なくとも40日以上にわたり抗精神病薬をのんでいなかった非服薬群で、こうした受容体の変化がみられなかったことから、前頭前野のムスカリン性アセチルコリン受容体は、少なくとも分裂病の病変には関係がないと結論してよいであろう。

## II ノルアドレナリン $\alpha_1$ 受容体

### A 方 法

$^3\text{H}$ -2-([2', 6'-dimethoxy] phenoxyethylamino) methyl benzodioxan (WB4101) の特異結合は Greenberg ら<sup>8)</sup> の方法を改変して行った<sup>9)</sup>。0.32 M しょ糖ホモジネート 1.5ml に 10ml の 50mM Tris-塩酸バッファー (pH 7.4) を加え、10秒間ポルトロンで破碎したのち、総容量40ml とし、39,000×g, 15分間遠沈し、上清を捨てる。この操作を2回繰り返し、蛋白濃度を1アッセイあたり 0.5 mg になるように再懸濁し、8秒間ポルトロンで再破碎混和した。内側前頭皮質と眼窩前頭皮質では、 $^3\text{H}$ -WB4101 (NEN, 27.0 Ci/m mole) は最終濃度が 0.1~2.4nM になるよう希釈し、Scatchard 解析を行った。 $10^{-6}\text{M}$  の phentolamine の存在、非存在下で、総量 0.6ml の混合液を室温で1時間インキュベートしたのち、フィルターで吸引濾過し、ただちに氷冷バッファー10ml で洗滌し、以下  $^3\text{H}$ -QNB 結合法と同様の操作で測定、データ処理を行った。

前頭前野以外の6部位、感覚領野(1, 2, 3, 5, 43野)、上頭頂小葉(7野)、縁上回(40野)、角回(39野)、第2・3次視覚領野(18, 19野)、第1次視覚領野(17野)の分析は、0.3nMの  $^3\text{H}$ -WB4101 を用い、 $10^{-5}\text{M}$  phentolamine で置換して特異結合を求めた。

### B 結 果

内側前頭皮質と眼窩前頭皮質における  $^3\text{H}$ -WB4101 結合部位の Scatchard 解析の結果、いずれの部位も  $B_{\text{max}}$  には変化がなかった。 $K_D$  は、内側前頭皮質では分裂病群と対照群との間に差はなかったが、服薬群が非服薬群より有意に高かった。眼窩前頭皮質の  $K_D$  は、分裂病群あるいは服薬群の値が対照群に比しともに有意に高かった(図2)。

感覚領野、上頭頂小葉、縁上回、角回、第2・3次視覚領野、第1次視覚領野についての1点測定では、いずれも分裂病群と対照群の間で有意な差はみられなかった(図3)。

### C 考 察

Reisine ら<sup>10)</sup> は  $^3\text{H}$ -WB4101 をリガンドとして11例の分裂病前頭皮質、尾状核、被殻について1点測定を行い、対照群(10-11例)との間に有意差はないと報告している。

今回の測定で服薬群の  $K_D$  値が高かった点については、抗精神病薬の服用によりこの受容体の感受性が低下したのか、あるいは組織に残留している抗精神病薬がアッセイ系に混入したためか、今後の検討を必要とする。

$\beta$  受容体については、Bennett ら<sup>5)</sup> が前頭皮質膜標品と  $^3\text{H}$ -dihydroalprenolol あるいは  $^{125}\text{I}$ -hydroxybenzylpindolol の結合実験を行い、5例の分裂病と9例の対照群の間に差がなかったとしている。

## III グルタミン酸受容体

### A 方 法

$^3\text{H}$ -カイニン酸結合は、London と Coyle<sup>11)</sup> の方法を改変して行った<sup>12)</sup>。しょ糖ホモジネートを30-50倍容の氷冷再蒸留水中に懸濁させ、45,000×g, 2°Cで15分間遠沈する。上清を捨て、同様の操作を繰り返したのち、沈渣に50mM Tris-クエン酸バッファー(pH7.1)を加えて遠沈した。続いて沈渣を50-100倍容のバッファー中で超音波破碎し、膜標品とした。0.4~0.6mg 蛋白/アッセイとした膜標品0.6ml,  $^3\text{H}$ -カイニン酸(NEN, 4Ci/m mole) 0.3ml, (最終濃度14nM), L-グルタミン酸0.3ml (最終濃度1mM) を混和し、2°Cで60分インキュベートしたのち、フィルターで吸引濾過し、氷冷バッファー15ml で洗滌したフィルターは10ml の液体シンチレーションカクテル(ACS-II) 中に入れ、4°Cで10時間以上放置したのち、放射能を測定した。特異結合はL-グルタミン酸の存在、非存在の差として求めた。

### B 結 果

12例の分裂病死後脳の内側前頭皮質と眼球運動領域(8野)で、 $^3\text{H}$ -カイニン酸特異結合がそれぞれ+48%、+25%有意に高く、6例の非服薬群の値だけをとってみても両部位とも対照群より有意に高かった。このうち内側前頭皮質について分裂病5例、対照5例の  $B_{\text{max}}$  をみると、分裂病群が有意に高かったが、 $K_D$  は両群で差はなかった。また前頭前野の他の2部位(眼窩前頭皮質、眼窩領域)および被殻では特異結合に差はなかった(図4)。

### C 考 察

グルタミン酸に感受性のある  $^3\text{H}$ -カイニン酸結合部

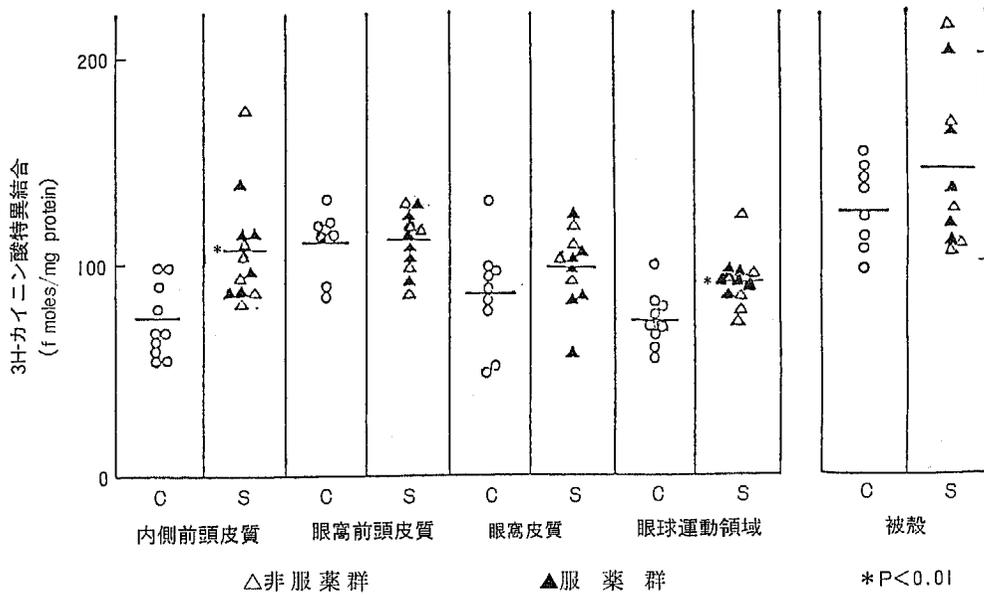


図4 精神分裂病(s)および対照(C)の前頭前野4部位, 被殻におけるグルタミン酸受容体。  
 $10^{-8}M$  のL-グルタミン酸をベースラインとし,  $14nM$  の $^3H$ -カイニン酸を用いて測定した。

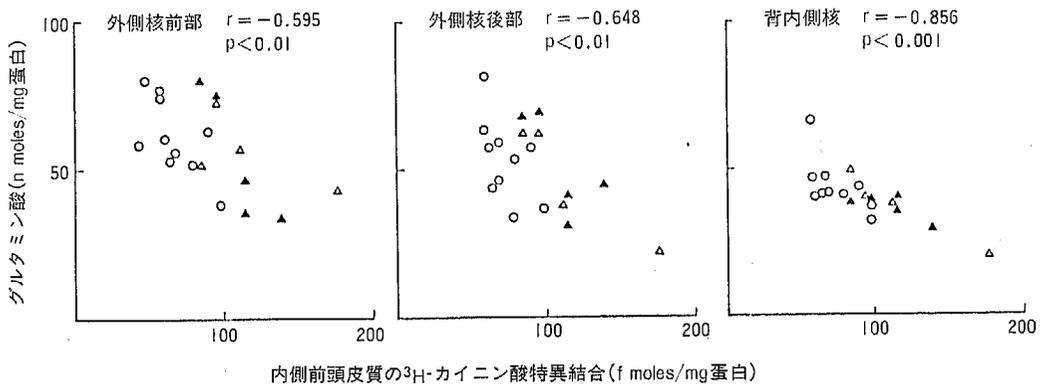


図5 内側前頭皮質の $^3H$ -カイニン酸特異結合と視床3部位のグルタミン酸値との相関  
 $r = \text{Spearman}$  の順位相関係数  
 ○対照, △分裂病非服薬群, ▲分裂病服薬群

位がはたしてグルタミン酸の受容体であるか否かを検討するために, 内側前頭皮質の $^3H$ -カイニン酸特異結合の値と, 脳内各部位で測定したグルタミン酸の値との相関を調べたところ, 測定した31部位のうち15部位のグルタミン酸値との間に有意な負の相関を見出すことができた(図5)。図に示した視床の3部位の他,

赤核, 視床下核, 尾状核, 被殻, 側坐核, 海馬4部位, 側頭回2部位, 島, 梨状葉皮質など多くの部位がこれに含まれる。

$^3H$ -カイニン酸結合部位の増加は非服薬群と対照群の間にも認められた変化であり, 疾病そのものと関連ある変化である可能性がある。この値が脳内各部位の

グルタミン酸値と有意な負の相関関係をもつことは、この所見が分裂病脳の異常として何らかの意義をもつことを示唆しているように思われる。

グルタミン酸自身の値に変化がみられなかった理由として、脳で定量されるグルタミン酸には、伝達物質として働いている部分の他に、代謝などで使われている部分があるためと考えられる。したがって、定量されたグルタミン酸量のうち、伝達物質としてのプールの部分が、内側前頭皮質の受容体と有意な順位逆相関を示したものと解釈されよう。またこの結合部位がグルタミン酸受容体であると考え、脳内各部位のグルタミン酸量との逆相関は、伝達物質としてのグルタミン酸減少の結果受容体数が増加したとみることもできる。

内側前頭皮質に比し差は小さかったが、分裂病群の値が有意に高かった眼球運動領域の<sup>3</sup>H-カイニン酸結合も、視床背内側核、赤核、視床下核、尾状核、上側頭回のグルタミン酸値と有意な負の相関が認められた。

すなわち、上記の結果は、分裂病患者の前頭前野の一部ではグルタミン酸受容体が増加しており、これは視床、中脳、基底核、海馬、側頭回などにおけるグルタミン酸ニューロンの活動低下に起因することを示唆している。

IV ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体<sup>13)</sup>

A 方法

しょう糖ホモジネートに、組織量の25倍容の50mM Tris-塩酸バッファー (120mM NaCl 含有, pH 7.4) を加え、ポリトロンで10秒間ホモジナイズしたのち、4°Cで39,000×g, 15分間遠沈し、上清を捨て沈渣にまた25倍のバッファーを加え遠沈する操作を2回繰り返し、さいごに得られた沈渣を最終蛋白濃度が0.125-0.25mg/ml になるようにバッファーで懸濁し膜標品とした。膜結合実験は、0.4mlの膜標品、0.4mlの<sup>3</sup>H-spiroperone (NEN, 33.2 Ci/m mole), 0.4mlの(±)-sulpirideあるいはバッファーを混和し、総量1.2

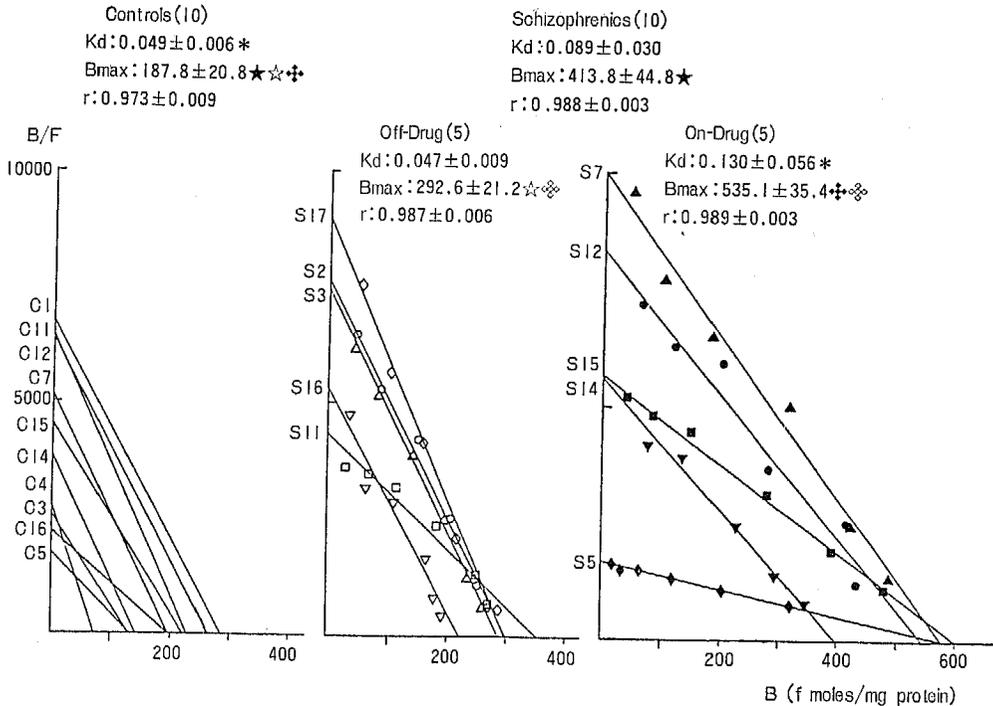


図6 精神分裂病10例(服薬群5, 非服薬群5)および対照10例の被験におけるドーパミン D<sub>2</sub> 受容体。10<sup>-5</sup>Mの(±)-sulpirideをベースラインとし、0.01~0.32nMの<sup>3</sup>H-spiroperoneを展開して Scatchard 解析した。

ml として行った。0°C, 90分インキュベートしたのち、フィルターで吸引し、氷冷バッファー 10 ml で洗滌し、以下  $^3\text{H}$ -QNB の結合法で述べたと同じ手法でデータを解析した。10<sup>-5</sup>M の(±)-sulpiride により特異結合を求めた。Scatchard 解析は 0.01-0.32 nM で行った。

## B 結果

図 6 に示したように対照群 10 例の B<sub>max</sub> 値(187.8 f moles/mg 蛋白)に比し、分裂病群 10 例の値は 413.8 f moles/mg 蛋白と有意に高かった。非服薬群 5 例の値も対照群より有意に高く、服薬群 5 例の B<sub>max</sub> は対照群の 3 倍近い値を示した。K<sub>D</sub> の変化は服薬群においてのみみられ、対照群に比し高かった。服薬群のうち、大きな B<sub>max</sub> 値を示した S 7 は死亡前まで口周囲ジスキネジアがみられた例である。また最大の K<sub>D</sub> 値を示した S 5 は死亡当日まで spiperone 6 mg, pipamperone 200mg, thiothixone 30mg など比較的大量の抗精神病薬を服用していた。

## C 考察

われわれは以前、6 例の分裂病と 7 例の対照について、butaclamol をベースラインとして  $^3\text{H}$ -spiperone 結合を 1 点測定した結果、尾状核、被殻、前部帯状回で両群間に差を見出し得なかった経験がある<sup>14)</sup>。今回 D<sub>2</sub> 受容体を標識するためにベースラインとして sulpiride を用いたところ、非服薬群の B<sub>max</sub> も対照群より大きいという注目すべき所見が得られた。

分裂病の成因を生化学的に最もよく説明する脳内ドーパミン過剰仮説の証拠の 1 つとして、ドーパミン受容体数の増加があげられている。

最初にいわゆる D<sub>2</sub> 受容体を分裂病死後脳で測定したのは Lee ら<sup>15)</sup>で、1977年度の Neuroscience Meeting で発表された時は、地方紙にとりあげられ、「狂気の脳部位を発見」と報じられた。この分析は現在ほとんど行われることがなくなった  $^3\text{H}$ -haloperidol を標識リガンドとし、(+)-butaclamol をベースラインとする方法が用いられた。その結果、特異結合は分裂病脳で有意に高く、尾状核で+74%、被殻で+51%、側坐核で+71%だけ対照より高かったという。この時分析された症例のほとんどが抗精神病薬を一定期間服用しており、まったく服用していなかったのは 2 例で、3 例は死亡前 24~48 時間の間に服薬しただけであったという。このような抗精神病薬の影響の少ない例でも  $^3\text{H}$ -haloperidol 特異結合値は高かったという。しかし著者らは、この結果について大部分の症例が抗精神

病薬を服用していた点を重視し、分裂病患者のシナプス後膜のドーパミン受容体が増加しているのは、抗精神病薬服用の結果生ずる遅発性ジスキネジアの病態として推定されているドーパミン感受性の増加という考えを支持するとした。

1978年になって Owen ら<sup>16)</sup>は、分裂病の尾状核、被殻、側坐核の  $^3\text{H}$ -spiperone 特異結合が対照より有意に高いことを報告した。そのうち Scatchard 解析を行った尾状核では分裂病脳の B<sub>max</sub> は対照の約 2 倍の値を示したという。症例のうち抗精神病薬を今まで服用したことがない 2 例および死亡前 1 年間服薬していなかった 5 例の B<sub>max</sub> も、服薬群ほどではないが対照よりも有意に高かった。この結果から彼らは分裂病のドーパミン過剰伝達は、今まで証拠の得られていないシナプス前部ドーパミンニューロンの活性増加ではなく、シナプス後部受容体の感受性亢進によることを主張した。

これに対し、Mackay ら<sup>17)</sup>は  $^3\text{H}$ -spiperone 結合法が butaclamol をベースラインとすると、セロトニン受容体も測りこんでしまうことに注意し、ドーパミンの特異的なアゴニストである 2-amino-6, 7-dihydroxytetrahydronaphthalene (ADTN) をベースラインとし、26 例の分裂病側坐核について特異結合を測定したところ、対照との間に差を見出すことはできなかったという。

Lee と Seeman ら<sup>18)</sup>は 1980年、例数を増し、 $^3\text{H}$ -spiperone および  $^3\text{H}$ -haloperidol 結合法により分裂病の尾状核、被殻の特異結合が増加していることを確かめ、先の発表を裏づけた。この時は非服薬群にも服薬群と同様に受容体数の増加を認めた。

分裂病脳の D<sub>2</sub> 受容体が増加していると唱える 2, 3 の報告に対し、Mackay ら<sup>19)20)</sup>は、分裂病を服薬群と非服薬群に分けて Scatchard 解析を行い、B<sub>max</sub> の増加は死亡前に服用していた抗精神病薬によって生じたものであることを推定している。

一般に D<sub>2</sub> 受容体数 (B<sub>max</sub>) は抗精神病薬の長期投与により動物脳内ドーパミン神経終末で増加することが確認されている<sup>21)</sup>。しかしこの受容体数の増加は、服薬中断後永続的に残るものではない。たとえばラットに trifluoperazine を 12 カ月間にわたり 2.5-3.5 mg/kg/日の割合で飲料水より摂取させ、線条体の  $^3\text{H}$ -spiperone 特異結合をみた実験<sup>22)</sup>によると、休薬 3 カ月後までは B<sub>max</sub> は高いが、その後減少し 6 カ月後には元に復している。

したがってわれわれの分析で非服薬群でも認められた高い  $B_{max}$  は、分裂病そのものの疾病にもとづく変化を反映していると考えられることができる。

本稿では詳しく述べないが、同じ脳の分析でわれわれはドーパミンの合成酵素チロシン水酸化酵素が分裂病の被験で有意に高いことを見出ししている<sup>13)</sup>。この高活性は非服薬群でも認められたことから、分裂病の疾病自体に由来する変化を反映していると考え、分裂病ではシナプス前部、後部でドーパミン神経伝達が過剰になるような異常を生じていることが推定される。

われわれの分析した症例はすべて慢性例で、ドーパミン遮断薬である抗精神病薬が有効な状態ではなかった。しかし慢性分裂病患者でも、大量の抗精神病薬を服用している患者はたくさんおり、抗精神病薬を中断すると分裂病症状の再燃がみられることはよく経験されることである。急性期の分裂病症状に対しては抗精神病薬が極めて有効なことから、脳内ドーパミン過剰活動の存在が強く推定されるが、慢性化してもこの過剰活動が持続するものと推察される。慢性病像そのものには抗精神病薬は無効なので、ドーパミンの過剰伝

達以外に他の異常が生じていると考えなければならない。われわれの見出したアミノ酸や神経ペプチドの異常は一部慢性病像の生化学的側面を反映しているかも知れない<sup>13)</sup>。

## 謝 辞

本論文で紹介した研究を行うにあたり、次の方々にお世話になりました。ここに記して厚く感謝いたします。兼谷俊、内藤真両先生（太田総合病院）、山角博先生（山角病院）、小泉隆徳先生（山梨県立北病院）、野村博先生（武蔵野中央病院）、藤森岳夫、松田治両先生（中野総合病院）、前田敏博先生（滋賀医科大学）、矢内原昇先生（静岡薬科大学）、岡田安弘先生（神戸大学）、猪瀬正、安藤丞、高橋信介、島田均、森岡洋、沼倉泰二先生（国立武蔵療養所）、岸清、仙波純一先生（東京医科歯科大学）。

なお、本論文は筆者が国立武蔵療養所神経センターで渡部修三、西川徹、野田恭平、高嶋瑞夫らと行った研究をもとにまとめたものである。この研究を行うために、厚生省神経疾患研究委託費の援助を受けた。

## 文 献

- 1) Yamamura, H.I. and Snyder, S.H. : Muscarinic cholinergic binding in rat brain. Proc Natl Acad Sci USA, 71 : 1725-1729, 1974
- 2) Rosenberger, L.B., Yamamura, H.I. and Roeske, W.R. : Cardiac muscarinic cholinergic receptor binding is regulated by  $Na^+$  and guanyl nucleotides. J Biol Chem, 255 : 820-823, 1980
- 3) Ehlert, F.J., Roeske, W.R. and Yamamura, H.I. : Striatal muscarinic receptors : regulation by dopaminergic agonists. Life Sci, 28 : 2441-2448, 1981
- 4) Watanabe, S., Nishikawa, T., Takashima, M. and Toru, M. : Increased muscarinic cholinergic receptors in prefrontal cortices of medicated schizophrenics. Life Sci, 33 : 2187-2196, 1983
- 5) Bennett, J.P., Enna, S.J., Bylund, D.B., Gillin, J.C., Wyatt, R.J. and Snyder, S.H. : Neurotransmitter receptors in frontal cortex of schizophrenics. Arch Gen Psychiatry, 36 : 927-934, 1979
- 6) Crow, T.J., Baker, H.F., Cross, A.J., Joseph, M.H., Lofthouse, R., Longden, A., Owen, F., Riley, G.J., Glover, V. and Killpack, W.S. : Monoamine mechanisms in chronic schizophrenia : post-mortem neurochemical findings. Br J Psychiatry, 134 : 249-256, 1979
- 7) Westlind, A., Grynfarb, M., Hedlund, B., Bartfai, T. and Fuxe, K. : Muscarinic supersensitivity induced by septal lesion or chronic atropine treatment. Brain Res, 225 : 131-141, 1981
- 8) Greenberg, D.A., U'prichard, D.C. and Snyder, S.H. : Alpha-noradrenergic receptor binding in mammalian brain. Life Sci, 19 : 69-76, 1976
- 9) 融 道男, 渡部修三, 西川 徹, 野田恭平, 三ツ汐洋, 俣賀宣子, 高嶋瑞夫, 渋谷治男 : 精神分裂病死後脳前頭前野の神経伝達物質および受容体の分析. 精神経誌, 84 : 947-961, 1982
- 10) Reisine, T.D., Rossor, M., Spokes, E., Iversen, L.L. and Yamamura, H.I. : Opiate and

- neuroleptic receptor alterations in human schizophrenic brain tissue. In: Pepeu, G., Kuhar, M. J. and Enna, S. J. (eds.), Receptors for neurotransmitters and peptide hormones, pp.443-450, Raven Press, New York, 1980
- 11) London, E.D. and Coyle, J.T. : Specific binding of [<sup>3</sup>H] kainic acid to receptor sites in rat brain. *Mol Pharmacol*, 15 : 492-505, 1979
  - 12) Nishikawa, T., Takashima, M. and Toru, M. : Increased [<sup>3</sup>H] kainic acid binding in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Neurosci Lett*, 40 : 245-250, 1983
  - 13) 融 道男 : 生化学的所見から分裂病の治療を考える. *精神経誌*, 87 : 435-443, 1985
  - 14) 融 道男 : 精神分裂病の薬理. p.181, 中外医学社, 1983
  - 15) Lee, T., Seeman, P., Tourtellotte, W.W., Farley, I. J. and Hornykiewicz, O. : Binding of <sup>3</sup>H-neuroleptics and <sup>3</sup>H-apomorphine in schizophrenic brains. *Nature*, 274 : 897-900, 1978
  - 16) Owen, F., Cross, A. J., Crow, T. J., Longden, A., Poulter, M. and Riley, G. J. : Increased dopamine receptor sensitivity in schizophrenia. *Lancet*, ii : 223-225, 1978
  - 17) Mackay, A. V. P., Doble, A., Bird, E. D., Spokes, E. G., Quik, M. and Iversen, L. L. : <sup>3</sup>H-Spiperone binding in normal and schizophrenic post-mortem human brain. *Life Sci*, 23 : 527-532, 1978
  - 18) Lee, T. and Seeman, P. : Elevation of brain neuroleptic/dopamine receptors in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 137 : 191-197, 1980
  - 19) Mackay, A. V. P., Bird, E. D., Spokes, E. G., Rossor, M., Iversen, L. L., Creese, I. and Snyder, S. H. : Dopamine receptors and schizophrenia. Drug effect or illness? *Lancet*, ii : 915-916, 1980
  - 20) Mackay, A. V. P., Iversen, L. L., Rossor, M., Spokes, E., Bird, E., Arregui, A., Creese, I. and Snyder, S. H. : Increased brain dopamine and dopamine receptors in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 39 : 991-997, 1982
  - 21) Seeman, P. : Brain dopamine receptors. *Pharmacol Rev*, 32 : 229-313, 1980
  - 22) Rupniak, N. M. J., Jenner, P. and Marsden, C. D. : The effect of chronic neuroleptic administration on cerebral dopamine function. *Life Sci*, 32 : 2289-2311, 1983

(61. 2. 14 受稿)