

○早崎 恵¹, 副田 二三夫¹, 白崎 哲哉¹, 高濱 和夫¹

¹熊本大院環境分子保健学

近年、我々は中枢性鎮咳薬のチペピジンが脳ニューロンにおいて、G タンパク質共役型内向き整流性 K⁺ (GIRK) チャネルを抑制し、正常動物およびイミプラミン処置に抵抗を示すうつ病モデルにおいて、抗うつ様作用を示すことを報告した。さらに、チペピジンの効果の発現には一部側坐核ドパミンレベルの上昇が関わることを示唆した。そこで本研究においては、チペピジンの新規抗うつ様作用のメカニズムをさらに追究する一環として、側坐核ドパミンレベルに対するチペピジンの影響を、マイクロダイアリシス法を用いて検討した。その結果、ドパミン D1 受容体遮断薬の SCH23390 (0.02 mg/kg, s.c.), およびアドレナリン α_2 受容体遮断薬のヨヒンビン (2 mg/kg, i.p.) 前処置は、チペピジンの側坐核ドパミンレベル上昇作用を抑制しなかった。興味深いことに、腹側被蓋野破壊ラットにおいて、チペピジンの側坐核ドパミンレベル上昇作用はほぼ完全に抑制された。一方、ブプロピオン、およびメタンフェタミンによるその上昇作用は影響を受けなかった。これらの成績とこれまでの知見を総合すると、チペピジンと、ブプロピオンおよびメタンフェタミンの側坐核ドパミンレベル上昇作用のメカニズムは明らかに異なっており、チペピジンの抗うつ様作用の発現には少なくとも一部腹側被蓋野 - 側坐核ドパミン系が関与し、特に、チペピジンの腹側被蓋野に対する作用が重要であることが示唆される。シンポジウムにおいては、チペピジンの抗うつ様作用に関するこれまでの成績もまとめて提示する。