

Methamphetamine 投与による 脳内 substance P 系, TRH 系の 変化におよぼす選択的 D-1, D-2 遮断薬の効果

岡山大学医学部神経精神医学教室 (指導: 大月三郎教授)

尾 上 太 一

(平成2年3月7日受稿)

Key words : Methamphetamine, Substance P, Thyrotropin-releasing hormone,
SCH 23390, YM-09151-2

緒 言

Amphetamine (以下 AMP), methamphetamine (以下 MAP) などの覚醒剤をヒトが乱用すると次第に乱用初期にはみられない幻覚妄想を主とする精神病状態が出現し覚醒剤精神病が形成される。そして一旦精神病に発展した後では断薬により精神病像が消退しても覚醒剤の再使用や非特異的ストレスで容易に精神症状が再現することが知られている¹⁻⁴⁾。一方、動物では AMP や MAP を慢性反復投与すると移所運動、常同行動などの異常行動の出現、増大がみられ逆耐性現象として捉えられている⁵⁻⁹⁾。そして逆耐性が一旦形成されると、人の精神病像と同様に長期の休薬を経た後でも再投与によって異常行動は容易に再現される。このように覚醒剤精神病の易再燃性と動物での逆耐性現象との類似性から両者には共通の生物学的基盤が想定されるため、逆耐性現象は覚醒剤精神病および妄想型精神分裂病の病因解明のための有効な研究手段として取り上げられてきた。

これまでの研究から MAP による逆耐性現象では、脳内ドパミン系の過大反応が関与していることが推定されてきたが、最近、脳内透析法という新しい手段により、逆耐性の形成された動物では線条体での MAP 誘発性ドパミン放出の増大が生じていることが *in vivo* で明らかとなった⁹⁻¹¹⁾。このドパミン放出の増大を起こす神経化学的機序を解明するためドパミン合成、

貯蔵、自己受容体などの変化について多くの研究が行なわれてきたが今のところ一致した結論は得られていない¹²⁾¹³⁾。

一方、最近いくつかの神経ペプチドが中枢神経系内において神経伝達物質あるいは修飾物質として機能することが明らかとなってきた。そのうち substance P および Thyrotropin-releasing hormone (TRH) は中枢神経系内で A 9, A 10 などのドパミンニューロン細胞体を賦活する作用を有していることが知られており、ドパミン性神経精神作用に大きな影響を与えている可能性が推定されている。MAP 逆耐性では、A 9, A 10 のドパミン系の機能変化が想定されるため、このドパミン系の機能変化に substance P, TRH 系の機能変化が関与している可能性がある。この点に関して Ujike¹⁴⁾, Nakashima¹⁵⁾ は MAP による逆耐性動物において線条体での substance P 系, TRH 系に機能亢進が生じていること、及びこの神経ペプチドの変化が MAP によるドパミン系の刺激を介して二次的に生じることを報告している。ところで脳内ドパミン受容体はアデニレートシクラーゼ系への作用から D-1, D-2 に大別される (Kebabian & Calne)¹⁶⁾。ドパミン性機能発現には D-1, D-2 両受容体が互いに相乗、拮抗しながら複雑に作用していることが知られておりサブタイプ別の検討が重要である。そこで本研究では、MAP によるこの substance P および TRH 系の変化がドパミン受容体の D-1, D-2 いずれのサブ

タイプを介しているのかを調べるために選択的 D-1 遮断薬の SCH 23390¹⁷⁾ および選択的 D-2 遮断薬の YM-09151-2¹⁸⁾ を使用して検討した。

対象と方法

投与スケジュール

7 週齢の S. D. 系雄性ラットを使用し、室温 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $65 \pm 5\%$ 、12 時間の明暗サイクル (明期 AM 7:00 ~ PM 7:00) で食餌および水は自由に摂取できる状態で飼育した。一週間のハンドリングの後に実験に供した。

実験 1 MAP 急性投与実験

ラットに生食、MAP 4mg/kg、YM-09151-2 1mg/kg のみ、YM-09151-2 1mg/kg 投与 5 分後に MAP 4mg/kg、SCH 23390 0.5mg/kg のみ、SCH 23390 0.5mg/kg 投与 5 分後に MAP 4mg/kg をそれぞれ腹腔内単回投与し 30 分後に断頭した。ただちに氷上で Glowinski & Iversen の方法¹⁹⁾ に準じて線条体、黒質を切り出し、substance P 含量を radioimmunoassay (RIA) 法で測定した。

実験 2 MAP 慢性投与実験

実験 1 の急性投与実験と同様の用法で、1 日 1 回 14 日間、腹腔内反復投与しそれぞれ生食群、MAP 群、YM 群、YM-MAP 群、SCH 群、SCH-MAP 群とした。最終投与の 1 時間後及び 48 時間後に断頭し、実験 1 と同様の方法で線条体を切り出し -80°C で保存した。特異的 substance P 結合と特異的 TRH 結合を radiolabeled receptor assay (RRA) 法にて測定した。SP-RIA¹⁴⁾²⁰⁾

脳組織の湿重量を測定後、直ちに 10 倍容の酸エタノール (0.1 N HCl : ethanol = 1 : 1) を加え、 4°C 、12,000 g で 20 分間遠心した。その上清を 40°C N_2 ガス下で乾燥させ -20°C で保存した。測定当日に、これを RIA 用リン酸緩衝液 (0.14 M リン酸緩衝液、25 mM EDTA、0.5 % 牛血清アルブミン (BSA)、PH 7.4) を加えて希釈し実験に使用した。それぞれの試験管に 0.2 ml の RIA 用リン酸緩衝液、0.1 ml の抗 substance P 家兎血清 (最終 750,000 倍希釈)、0.1 ml の標準 substance P あるいは希釈標品 0.1 ml、0.1 ml¹²⁵ I-substance P (New England Nuclear, Boston, USA) を加えた。 4°C で 48 時間放置した後、

dextran-coated charcoal 法にて B/F 分離し γ -カウンターで測定した。なお使用した抗 substance P 家兎血清の交叉反応はタヒキニン族である physalaemin で 0.001%、同じくタヒキニン族である Neurokinin A、Neurokinin B および他のペプチドである TRH、LH-RH、enkephalins、endorphins、 β -LPH、 β -ACTH_{1-24}}、[Lys⁸] vesopressin、oxytosin では交叉反応を示さず¹⁴⁾²⁰⁾、使用した抗血清はほぼ特異的に substance P と反応を示すものである。SP-RRA¹⁴⁾²⁰⁾

保存した部位別脳組織は冷却した 50 mM トリス・塩酸緩衝液 (PH 7.6) を加えてホモゲナイズし 4°C 、12,000 g で 20 分間遠沈し、その沈渣に同様の操作を加えて、その最終沈渣に 80 倍容量の トリス・塩酸緩衝液を加えて再懸濁しレセプター標品とした。レセプター標品 250 μl に 0.5 nM [³H] SP (Amersham, Buckinghamshire, England)、RRA 用 トリス・塩酸緩衝液 (50 mM トリス・塩酸緩衝液、10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ chymostatin、5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ leupeptin、10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ bacitracin、200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ BSA、5 mM MgCl_2) を加え、その反応溶液を 25°C 、25 分間放置し、0.5% polyethylenimine で 2 時間以上前処理しておいた Whatman GF/C glass-fiber filter を用いて吸引濾過法にて B/F 分離を行なった。特異的 substance P 結合は 5 μM 非標識 substance P の存在下、非存在下で求めた。なお本実験で用いた 0.5 nM [³H] SP に対する IC_{50} は、SP : $5.4 \times 10^{-9}\text{M}$ 、Physalaemin : $5.2 \times 10^{-8}\text{M}$ 、Neurokinin A : $3.5 \times 10^{-6}\text{M}$ 、Neurokinin B : 10^{-5} 以上、でありこの RRA はタヒキニン受容体サブタイプのうち NK-1 受容体²¹⁾ を標識している。TRH-RRA¹⁵⁾²²⁾

保存した部位別脳組織に SP-RRA と同様の処置を加え作製した最終沈渣に 35 倍容量の トリス・塩酸緩衝液を加えて再懸濁しレセプター標品とした。レセプター標品 0.5 ml に 12 nM [³H] TRH (New England Nuclear, Boston, USA)、RRA 用 トリス・塩酸緩衝液 (50 mM トリス・塩酸緩衝液、50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ bacitracin、0.1% BSA、PH 7.6) を加え、その反応液を氷水中にて 3 時間放置し Whatman GF/C glass-fiber filter を

表1 MAP 急性投与での substance P 含量の線条体および黒質での変化。(単回投与30分後)
 線条体では MAP 4mg/kg 投与で25%減少していた。この変化は YM-09151-2 前処理で阻止されたが、SCH 23390 前処理では阻止されなかった。黒質では変化は見られなかった。
 means \pm S. E. M. (fmols/mg protein) * p < 0.05 vs control (one-way ANOVA)

	Control	MAP	YM + MAP	YM	SCH + MAP	SCH
Substantia Nigra	1773 \pm 167	1536 \pm 81	1756 \pm 153	1785 \pm 173	1622 \pm 167	1811 \pm 69
Striatum	491 \pm 40	375* \pm 32	466 \pm 15	463 \pm 45	386* \pm 24	451 \pm 41

用いて吸引濾過法により B/F 分離を行なった。特異的 TRH 結合は100 μ M 標準 TRH の存在下, 非存在下で決定した。

蛋白量は, Lowry らの方法²³⁾に従って測定した。

統計処理には, one-way ANOVA を適用した。

結 果

実験1 MAP 急性投与実験

MAP 4mg/kg 単回投与30分後の線条体では, substance P 含量が有意に約25%減少していた(表1)。この変化は YM-09151-2 前処理で阻止されたが, SCH 23390 前処理では阻止されなかった。黒質の substance P 含量は MAP 急性投与で変化は見られなかった。

実験2 MAP 慢性投与実験

線条体での特異的 substance P 結合は最終投与から1時間後の時点で MAP 群は生食群と比べて約20%有意な減少がみられた。この substance P 結合の減少は YM-09151-2 前処理で阻止されたが, SCH 23390 前処理では影響されなかった。なお SCH 23390 のみの慢性投与でも生食群と比べて有意に減少した(図1)。黒質では特異的 substance P 結合は各群間で有意な変化は認められなかった(図2)。

特異的 TRH 結合は線条体で最終投与1時間後で MAP 群で生食群と比べて約30%の有意な減少がみられ, この変化は SCH 23390 前処理および YM-09151-2 前処理で阻止された。なお SCH 群, YM 群でも生食群と比べて有意な減少がみられた(図3)。

MAP 慢性投与の最終投与より48時間後の時点では特異的 substance P 結合, 特異的 TRH 結合はともに各群に有意な変化は認められな

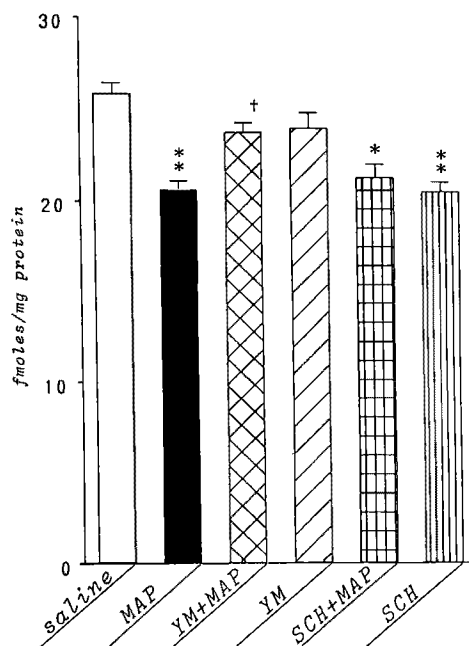


図1 MAP 慢性反復投与での特異的 substance P 結合の線条体での変化(最終投与1時間後の時点)。

MAP 群では生食群と比べて約20%の減少がみられた。この減少は YM-09151-2 前処理で阻止されたが SCH 23390 前処理では影響されなかった。SCH 群でも生食群と比べて有意に減少した。

means \pm S. E. M. (n = 7) * p < 0.05, ** p < 0.02 vs saline group. † p < 0.05, vs MAP group. (one-way ANOVA)

った。

考 察

今回, MAP 4mg/kg 急性投与30分後での線条体 substance P 含量が減少していた。Ujike ら¹⁴⁾

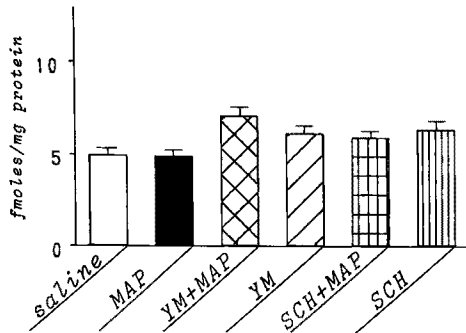


図2 MAP 慢性反復投与での特異的 substance P 結合の黒質での変化 (最終投与 1 時間後の時点). 各群間で有意な変化は認められなかった. means \pm S.E.M (n = 7) (one-way ANOVA)

は同量の MAP 投与 1 時間後では線条体 substance P 含量は不変であったとしている。しかし MAP 8mg/kg 投与 1 時間後では減少をみている。これらのことは MAP 投与により線条体で substance P 放出が比較的早期からおこり、しかも用量依存的事であることを示唆している。更に MAP 4mg/kg 投与 1 時間後では substance P 含量の減少が回復していたことは、遅くとも 1 時間以内に substance P 生合成が増大し、substance P 放出亢進による substance P 含量の減少が代償されることが推定される。この MAP による substance P 放出に引き続いて急速な substance P 合成の亢進が生じるという推論は、神経ペプチドの機能変化が古典的トランスミッターのそれと比較すると緩徐におこるといふ従来の一般的概念に反するように見えるかもしれない。しかし Elliottら²⁴⁾は substance P の前駆体の preprotachykinin (PPT) の mRNA の変化を MAP 投与後に調べており、MAP 投与後、線条体の PPT mRNA が増加することを示し、しかもこの増加は遅くとも 2 時間以内に生じることを報告しており先の推論を裏づけるものである。Ujike ら¹⁴⁾はこの MAP 投与後に生じる substance P の放出が D-1/D-2 の混合遮断薬であるハロペリドールにより阻止されることから、この変化はドパミン受容体を介したものであることをすでに明らかにしている。今回の研究では、この

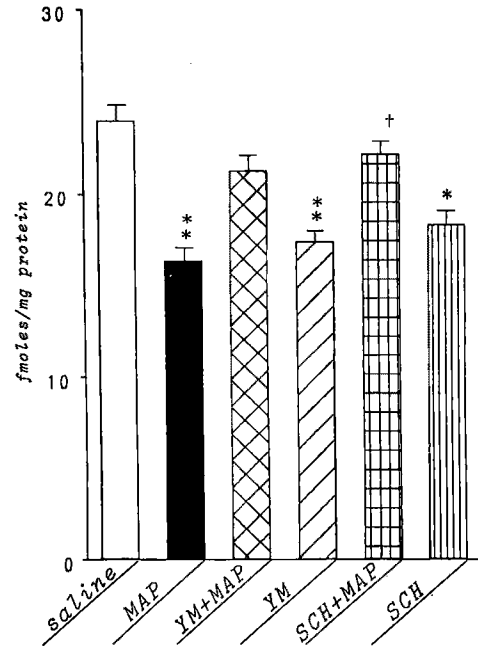


図3 MAP 慢性反復投与での特異的 TRH 結合の線条体での変化 (最終投与 1 時間後の時点). MAP 群では生食群と比べて約 30% の減少がみられた。この減少は SCH 23390 前処理および YM-09151-2 前処理でそれぞれ阻止された。SCH 群、YM 群でも生食群と比べて有意な減少が見られた。means \pm S.E.M (n = 7) *p < 0.05, **p < 0.02 vs saline group. †p < 0.05, vs MAP group. (one-way ANOVA)

substance P 含量の変化は選択的 D-2 遮断薬の YM-09151-2 で阻止されたが、選択的 D-1 遮断薬の SCH 23390 では阻止されなかった。このことより MAP 投与後の substance P の変化は D-2 ドパミン受容体を介するものと考えられる。このことは線条体 PPT mRNA の増加が D-2 作動薬で起こるが D-1 作動薬では引き起こされないという Heverstickら²⁵⁾の生合成での研究に符号する。一方、substance P 受容体側の検討では MAP 単回投与では変化しないが、慢性投与で線条体 substance P 受容体の最大結合部位数が減少することがすでに報告されている¹⁴⁾。今回この substance P 受容体の変化も、各回の MAP 投与に D-2 遮断薬を前処理しておくと同

止され、D-1 遮断薬の前処理では阻止されなかった。すなわち MAP 逆耐性では、各回の MAP 投与により過剰に放出されたドパミンによる D-2 ドパミン受容体の刺激を介して線条体の substance P 放出と合成が増大し、最終的に substance P 受容体の down-regulation が形成されることが示唆された。

黒質では substance P 含量および受容体は MAP 投与で変化は見られなかった。中枢神経系内の substance P 経路のうち精神神経疾患に最も重要と考えられる線条体黒質路は A9 ドパミンニューロンに興奮性作用を有し、抑制性 GABA 経路と一対の long-loop feedback を形成している²⁶⁾²⁷⁾。しかしこの経路での substance P の多くは神経終末である黒質に存在することから、今回明らかとなった線条体での substance P 含量と受容体の変化はこの substance P 性線条体黒質路自体の変化を示すものではないと考えられる。Bolamら²⁸⁾の電顕的研究によると線条体の substance P 細胞は線条体内に local circuit を形成する繊維を出していることを報告しており、線条体の substance P 含量の変化はこの線条体内 local circuit を形成する substance P 機能変化を示すものと考えられる。線条体での substance P の作用はこれまでほとんど知られていなかったが最近 Petit ら²⁹⁾が前シナプス性にドパミン放出を増加させることを in vitro で示した。つまり今回の MAP 逆耐性形成に並行して形成される線条体 substance P 系機能亢進は、逆耐性でのドパミン放出増大に重要な役割を果たしている可能性が考えられる。

選択的 D-1 遮断薬である SCH 23390 単独の慢性投与で線条体の特異的 substance P 結合の減少が見られた。線条体 substance P 含量は SCH 23390 単回急性投与で変化は見られなかったが、Oblinら³⁰⁾は慢性投与後では線条体 substance P 含量の増加を見いだしている。慢性投与での substance P 含量の変化は放出よりむしろ生合成の変化を反映すると考えられることから、D-1 受容体遮断は substance P の生合成の増加と機能亢進、それに引き続く substance P 受容体の低感受性を引き起こすことが示唆され、D-1 受容体の神経作用に substance P 系の変化を介

するものがある可能性が示された。

MAP 逆耐性における TRH 系の関連については Nakashimaら¹⁵⁾が MAP 急性および慢性投与で線条体 TRH 含量の変化はなかったが、線条体 TRH 受容体は慢性投与で減少することを見いだしている。そしてこの変化も substance P の場合と同様にハロペリドール前処理で阻止された。Spindelら³¹⁾は MAP と同様の覚醒剤である AMP の大量単回投与で線条体 TRH 含量の減少を報告しており、AMP により線条体で TRH 放出が生じることを示している。これらのことから Nakashima らは各回の MAP 投与により、含量には変化が生じない程度の TRH 放出が引き起こされ、これが次第に増大し TRH 受容体が down-regulation されるという仮説を導きだしている。またこの変化も substance P 同様にドパミン受容体を介した変化と考えられた。本研究では更にこの TRH 受容体の down-regulation は選択的ドパミン遮断薬の MAP との併用投与の結果から D-1、D-2 両ドパミン受容体を介したものであることを明らかにした。このように TRH もまた substance P と同じように線条体でドパミン放出を増加させる作用を有すること³²⁻³⁴⁾から逆耐性での TRH 系の機能亢進はドパミン系の過大反応に重要な役割を果たしているものと考えられる。

一方、本研究では D-1、D-2 両遮断薬のみの慢性投与でも特異的 TRH 結合の減少がそれぞれ見られた。このようなドパミン遮断薬によるドパミン機能変化に対応して TRH 受容体の機能変化が引き起こされるという知見は他に見られていない。このことはドパミン系と TRH 系の密接な相互作用の存在を証明する知見の一つであり重要と考えられる。

MAP 慢性投与による両ペプチド系の変化は最終投与 1 時間後では見られたが 48 時間後には回復していた。しかし、先の Ujike, Nakashima らはこれらペプチド系の変化は最終投与 1 週間後でも持続していたと報告している。この不一致は何を意味するのであろうか？ 彼らと本研究の唯一の違いは、彼らは一週間の断薬後に生食を腹腔内単回投与してその 1 時間後に断頭している点である。生食投与は通常、動物に何の

効果も示さないが、MAP 反復投与で行動感作された動物では生食という非特異的刺激でも異常行動が引き起こされる³⁵⁾³⁶⁾。これはヒトで覚醒剤精神病が覚醒剤の再使用以外に精神的ストレスでも再燃することに対応する現象と考えられている。すなわち、通常は作用を示さない生食投与が逆耐性完成後では異常行動を引き起こし、同時に脳内 substance P 系と TRH 系にも機能変化を引き起こし両ペプチド受容体の down-regulation が生じたと考えられる。すなわち、逆耐性状態ではドーパミン系に興奮作用を有する substance P, TRH 両ペプチド系の可塑性の増大が形成されていることが重要であろうと考えられる。

逆耐性に連関する substance P, TRH 系はいずれもドーパミンを介して線条体で機能が亢進するという非常に類似した変化を生じる。しかし substance P は D-2 受容体を、TRH は D-1/D-2 両者を介するという違いがみられる。この違いは MAP 逆耐性に対する両ペプチドの関与の仕方が同一ではないことを示唆するものと思える。最近の行動薬理学的研究から、MAP 逆耐性の発展は D-1 遮断薬、D-2 遮断薬のいずれの併用でも完全に阻止されることから、逆耐性の形成段階では D-1/D-2 両受容体の刺激が必須であることが明らかにされている³⁷⁾。これと対照的に一旦逆耐性が完成した動物では D-2 作動薬で過大反応が生じるが、D-1 作動薬では生じず、D-2 受容体を介する反応系にのみ感作が形成されていることが報告されている³⁸⁾。本研究の結果と考えあわせると線条体 TRH 系の機能亢進は逆耐性の発展・形成段階に、substance P 系の機能亢進は逆耐性完成状態での増大した異常行動の発現にそれぞれ関与している可能性が考えられる。

結 論

これまで MAP 逆耐性現象で線条体での substance P 系および TRH 系の機能亢進が起こり、しかもこれらの変化はドーパミン受容体を介した二次的な変化であることが報告されているが、本研究ではこの両ペプチドの変化がドーパミン受容体の D-1, D-2 いずれのサブタイプを

介しているのかを選択的 D-1 遮断薬の SCH 23390 および選択的 D-2 遮断薬の YM-09151-2 を使用して検討した。

MAP 4mg/kg 急性投与で線条体 substance P 含量が減少し、この変化は YM-09151-2 前処理で阻止されたが SCH 23390 前処理では阻止されなかった。MAP 4mg/kg 14 日間反復投与で最終投与 1 時間後で特異的 substance P 結合は線条体で減少し、この変化は YM-09151-2 前処理で阻止されたが SCH 23390 前処理では阻止されなかった。黒質では変化は見られなかった。一方、特異的 TRH 結合は同様の MAP 慢性投与後、線条体で減少し、この変化は SCH 23390, YM-09151-2 いずれの前処理でも阻止された。

以上のことより MAP 慢性投与による逆耐性状態では線条体 substance P 系の機能亢進がドーパミン D-2 受容体を介して形成され、一方、TRH 系の機能亢進が D-1, D-2 両ドーパミン受容体を介して形成されることが明らかとなった。そしてこの substance P 系および TRH 系の機能亢進が、逆耐性完成後の異常行動の表出と、逆耐性の発展・形成段階にそれぞれ関与する可能性を指摘した。

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜りました恩師大月三郎教授並びに終始直接の御指導と御鞭撻をいただいた氏家 寛先生に厚く御礼申し上げます。また本研究の遂行に当たり御協力をいただいた岡山大学医学部脳代謝研究施設・小川紀雄助教授に深く感謝いたします。さらに多大な御助言・御援助をいただいた秋山一文先生、西川 浩先生はじめ岡山大学医学部神経精神医学教室の諸先生に心より御礼申し上げます。YM-09151-2 および SCH 23390 を提供して下さった山之内製薬(東京)と Schering Co. (USA) に感謝いたします。

本論文の要旨は第31回日本神経化学学会大会で発表した。

本研究の一部は厚生省精神・神経疾患研究委託費(精神分裂病の生物学的病因および発症に関する研究)によって行なった。

文 献

- 1) Janowsky DS and Risch C : Amphetamine psychosis and psychotic symptom. *Psychopharmacology* (1979) **65**, 75—77.
- 2) Snyder SH : Amphetamine psychosis : A 'model' schizophrenia mediated by catecholamines. *Am J Psychiatry* (1973) **130**, 61—67.
- 3) Gold MS and Bowers MB : Neurobiological vulnerability to low-dose amphetamine psychosis. *Am J Psychiatry* (1978) **135**, 1546—1548.
- 4) Sato M, Chen CC, Akiyama K and Otsuki S : Acute exacerbation of paranoid psychotic state after long-term abstinence in patients with previous methamphetamine psychosis. *Biol Psychiatry* (1983) **18**, 429—440.
- 5) 柏原健一 : ニホンザルにおける methamphetamine 逆耐性現象. *薬物・精神・行動* (1983) **3**, 137—148.
- 6) Nishikawa T, Mataga N, Takashima M and Toru M : Behavioral sensitization and relative hyperresponsiveness of striatal and limbic dopaminergic neurons after repeated methamphetamine treatment. *Eur J Pharmacol* (1983) **88**, 190—203.
- 7) 佐藤光源 : 慢性覚醒剤中毒にみられる分裂病状態の発現と再燃に関する実験的研究. *精神誌* (1979) **81**, 21—32.
- 8) Segal DS and Mandell AJ : Longterm administration of d-amphetamine : progressive augmentation of motor activity and stereotypy. *Pharmacol Biochem Behav* (1974) **2**, 249—255.
- 9) 市川淳二 : Methamphetamine 反復投与後のラットの行動と脳内モノアミン系の変化 — とくに前シナプス性機序について. *薬物・精神・行動* (1988) **8**, 389—403.
- 10) Kazahaya Y, Akimoto K and Otsuki S : Subchronic methamphetamine treatment enhances methamphetamine-or cocaine-induced dopamine efflux in vivo. *Biol Psychiatry* (1989) **25**, 903—912.
- 11) Robinson TE, Jurson PA, Bennett JA and Bentgen KM : Persistent sensitization of dopamine neurotransmission in ventral striatum (nucleus accumbens) produced by prior experience with (+)-amphetamine : a microdialysis study in freely moving rat. *Brain Res* (1988) **462**, 211—222.
- 12) 佐藤光源, 柏原健一 : 覚醒剤精神病 — 臨床と基礎 —, 金剛出版, 東京 (1986) pp. 168—213.
- 13) Robinson TE and Becker JB : Enduring changes in brain and behavior produced by chronic amphetamine administration : A review and evaluation of animal models of amphetamine psychosis. *Brain Res Rev* (1986) **11**, 157—198.
- 14) Ujike H, Ogawa N and Otsuki S : Effects of acute and long-term treatment with methamphetamine on substance P concentration and receptor numbers in the rat brain. *Brain Res* (1988) **453**, 136—142.
- 15) Nakashima M, Kajita S and Otsuki S : Reduction of rat striatal thyrotropin-releasing hormone receptors produced by repeated methamphetamine administration. *Biol Psychiatry* (1989) **25**, 191—199.
- 16) Keibian JW and Calne DB : Multiple receptors for dopamine. *Nature* (1979) **277**, 93—96.
- 17) Iorio LC, Barnet A, Leitz FH, Houser VP and Korduba CA : SCH 23390, a potential benzazepine antipsychotic with unique interaction on dopaminergic systems. *J Pharmacol Exp Ther* (1983) **226**, 462—468.
- 18) Terai M, Usuda S, Kuroiwa I, Noshiro O and Maeno H : Selective binding of YM-09151-2, a new potent neuroleptics, to D-2 dopaminergic receptors. *Jpn J Pharmacol* (1983) **33**, 749—755.
- 19) Glowinski J and Iversen LL : Regional studies of catecholamines in the rat brain. *J Neurochem*

- (1966) **13**, 665—669.
- 20) Ogawa N, Hirose Y and Nomura Y : Recent research on neurotransmitter receptors ; in *Neurotransmitters in Disease*, Yoshida H eds, Excerpta Medica, Amsterdam (1985) pp. 56—68.
 - 21) Henly JL : Discussion of nomenclature for tachykinins and tachykinin receptors ; in *Substance P and Neurokinins*, Henly JL, Counter R, Cuello AC, Pelletier G, Quirion R and Regoli D eds, Springer-Verlag, New York (1987) pp. XVii.
 - 22) Ogawa N, Mizuno S, Mori A and Kuroda H : Chronic dihydroergotoxine administration sets on receptors for enkephalin and thyrotropin releasing hormone in aged-rat brain. *Peptides* (1984) **5**, 53—56.
 - 23) Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL and Randall RJ : Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* (1951) **193**, 260—275.
 - 24) Elliott PJ and Bannon MJ : Substance P and substance K biosynthesis : effects of methamphetamine. *Soc Neurosci Abstr* (1986) **12**, 760.
 - 25) Heverstick DM, Rubenstein A and Bannon MJ : Striatal tachykinin gene expression regulated by interaction D-1 and D-2 dopamine receptors. *J Pharmacol Exp Ther* (1989) **248**, 858—862.
 - 26) Jessel JM : Substance P in the nervous system ; in *Handbook of psychopharmacology Vol 16*, Iversen LL and Snyder SH eds, Plenum, New York (1983) pp. 1—105.
 - 27) Pernow B : Substance P. *Pharmacol Rev* (1983) **35**, 86—141.
 - 28) Bolam JP and Izzo PN : The postsynaptic targets of substance P-immunoreactive terminals in the rat neostriatum with particular reference to identified spiny striatonigral neurons. *Exp Brain Res* (1988) **70**, 361—377.
 - 29) Petit F and Glowinski J : Stimulatory effect of substance P on the spontaneous release of newly synthesized [³H] dopamine from rat striatal slices : A tetrodotoxin-sensitive process. *Neuropharmacology* (1986) **25**, 1015—1021.
 - 30) Oblin A, Zivkovic B and Bartholin G : Selective antagonist of dopamine receptor subtypes differentially affect substance P levels in the striatum and substantia nigra. *Brain Res* (1987) **421**, 387—390.
 - 31) Spindel ER, Pettibone DI and Wurtman RT : Thyrotropin-releasing hormone (TRH) content of rat striatum : Modification by drugs and lesions. *Brain Res* (1981) **216**, 323—331.
 - 32) Fukuda N, Miyamoto M, Narumi S, Nagai Y, Shimura T and Nagawa Y : Thyrotropin-releasing hormone (TRH) : Enhancement of dopamine dependent circling behavior and its own circling inducing effect in unilateral striatal lesioned animals. *Folia Pharmacol Jpn* (1979) **75**, 251—270.
 - 33) Kerwin RW and Pycock CJ : Thyrotropin releasing hormone stimulates release of [³H]-dopamine from slices of rat nucleus accumbens in vitro. *Br J Pharmacol* (1979) **67**, 323—325.
 - 34) Sharp T, Bennett GW and Marsden CA : Thyrotropin-releasing hormone analogues increase dopamine release from slices of rat brain. *J Neurochem* (1982) **39**, 1763—1766.
 - 35) Antelman SM, Eichler AJ, Black CA and Kocan D : Interchangeability of stress and amphetamine in sensitization. *Science* (1980) **207**, 329—331.
 - 36) Robinson TE, Becker JB, Young EA, Akil H and Castaneda E : The effects of footshock stress on regional brain dopamine metabolism and pituitary β -endorphin release in rats previously sensitized to amphetamine. *Neuropharmacology* (1987) **26**, 679—691.
 - 37) Ujike H, Onoue T, Akiyama K, Hamamura T and Otsuki S : Effects of selective D-1 and D-2 dopamine antagonists on development of methamphetamine-induced behavioral sensitization.

Psychopharmacology (1989) **98**, 89-92.

- 38) 氏家 寛, 尾上太一, 西川 浩, 奥村一哉, 秋山一文, 大源明宏, 伊藤 高, 大月三郎: 逆耐性状態での後シナプス性ドパミン受容体の機能変化の検討—D-1 及び D-2 アゴニストによる行動効果から—. 薬物・精神・行動 (1990) 印刷中.

**The effects of selective D-1 and D-2 dopamine antagonists
on methamphetamine-induced changes
in substance P and TRH receptor binding**

Taichi ONOUE

**Department of Neuropsychiatry,
Okayama University Medical School,**

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. S. Otsuki)

The effects of pretreatment with either SCH 23390, a selective D-1 antagonist or YM-09151-2, a selective D-2 antagonist, on methamphetamine (MAP)-induced changes in the substance P and TRH system were investigated. A single dose of 4 mg/kg of MAP reduced the striatal level of substance P 30 min after injection. This reduction was reversed by pretreatment with YM-09151-2 but not with SCH 23390. Repeated administration of 4 mg/kg of MAP for 14 days reduced specific substance P and TRH binding in the striatum at 1 h, but not at 48 h, after the last injection. The reduction of striatal substance P receptor binding was prevented by pretreatment YM-09151-2 but not SCH 23390 prior to each MAP administration. The reduction of striatal TRH receptor binding was prevented by pretreatment with either antagonist. These results indicate that changes in striatal substance P level and substance P receptor binding induced by subchronic MAP treatment are mediated via activation of D-2 but not D-1 receptors by MAP-released dopamine, while changes in striatal TRH receptor binding are mediated via both D-1 and D-2 receptors.