

第12回

# 活性アミンに関する ワークショップ

要旨集

# JWA 2008

日時 ◆ 2008年 **8月29日** 金

場所 ◆ **昭和大学上條講堂**  
〒142-8555 東京都品川区旗の台1-5-8

世話人代表 ◆ **蜂須 貢**  
昭和大学薬学部  
臨床精神薬学講座

主催 ◆ 第12回「活性アミンに関するワークショップ」世話人会

協賛 ◆ 社団法人 日本薬理学会

# 第12回 活性アミンに関するワークショップ

要旨集

*JWA2008*

*In Tokyo*

平成20年8月29日(金) 東京

主催 ◆ 第12回「活性アミンに関するワークショップ」世話人会  
協賛 ◆ 社団法人 日本薬理学会

## 第12回「活性アミンに関するワークショップ」

日 時：2008年8月29日(金) 10:00～17:00

会 場：昭和大学上條講堂

〒142-8555 東京都品川区旗の台1-5-8(旗の台駅東口下車徒歩5分)

口頭発表：上條講堂

ポスターセッション：上條講堂通路

会 費：5,000円(学生1,000円)

懇親会：入院棟17階「タワーレストラン昭和」

懇親会費：5,000円(学生・院生：無料)

主 催：第12回「活性アミンに関するワークショップ」世話人会

協 賛：社団法人 日本薬理学会

世 話 人(五十音順)：

荒井裕一郎 (奥羽大・薬・疾患薬理学)

一瀬 宏 (東工大院・生命理工学)

金子 次男 (第一三共(株)・開発薬理研究所)

川崎 和夫 (エフピー(株)・創薬研究所)

杵鞭 宏育 (昭和大・医・第一薬理学)

熊倉鴻之助 (上智大・生命科学研究所)

小西 史朗 (徳島文理大・薬・病態生理学)

小松 明 (帝京大学・医療技術・柔道整復学科)

酒井 規雄 (広島大院・医歯薬総合・神経精神薬理学)

櫻井 栄一 (青森大・薬・薬剤学)

只野 武 (東北薬大・薬理学)

成田 正明 (三重大院・医・発生再生医学)

長谷川宏幸 (帝京科学大・バイオサイエンス)

平賀 義裕 (ゼリア新薬工業(株)ライセンス部)

平藤 雅彦 (北海道医療大・薬理学)

村松 郁延 (福井大・医・薬理学)

山田 潤 (横浜薬科大・薬理学)

吉岡 充弘 (北大院・医学研究科・神経薬理学)

蜂須 貢 (昭和大・薬・臨床精神薬学)

## 会場案内図



事務局：只野 武・中川西 修

東北薬科大学薬理学教室

〒981-8558 仙台市青葉区小松島4-4-1

電話：022-727-0123 FAX：022-275-2013

e-mail：tadano@tohoku-pharm.ac.jp (只野)

osamun@tohoku-pharm.ac.jp (中川西)

## 参加者へのご案内

### 1. 受付

口演会場は昭和大学上條講堂です。

ポスターセッションは同上條講堂右側通路です。

受付で参加費(一般5,000円 学生1,000円)をお支払いの上、講演要旨集とネームプレートをお受け取り下さい。受付は9時30分より始めます。

注：事前にお振込み頂いた方は、参加費をお支払い頂く必要はございません。

### 2. 世話人会

12時35分より入院棟「17階会議室」で行います。

### 3. 休憩

休憩には上條講堂右側通路をお使い下さい。飲食できません。

### 4. 懇親会

17時30分より、入院棟17階「タワーレストラン昭和」で行います。ご参加される方は懇親会費5,000円を上記1の受付にお支払い下さい。尚、学生、大学院生は無料です。

## 発表者へのご案内

### 一般口演およびシンポジウム発表者へのご案内

**口演時間：**一般口演は発表10分、討論5分です。シンポジウムは発表20分、討論5分、最後にパネルディスカッションがあります。

**発表形式：**パソコンとプロジェクターを用いた発表に限らせて戴きます。原則として Microsoft Power Point (Windows 版) で作成した発表データを提出して戴き、こちらに用意しました Windows パソコンにコピーして発表を行います。発表用データを入れた USB メモリーをご用意下さい。データは WindowsXP, Power Point 2000以降2003で動作するものをご用意下さい。また、動画、Windows Vista にて作成されたファイル、Power Point 2007にて作成されたファイル、Macintosh の使用をご希望される方はご自身の PC をご持参下さい。

**データ提出：**午前中の口演発表者の方は10時まで、午後の口演発表者の方は13時30分までに受付に発表データを提出下さい。

### ポスター発表者へのご案内

**ポスター展示：**ポスター展示は上條講堂右側通路内で行います。午前10時から掲示し、午後5時までには各自で取り外して下さい。ポスターセッション・ディスカッションの時間は13時35分から14時20分までです。発表者はその間説明に立つか、近くに待機するようお願い致します。ポスターパネルの大きさは横80cm、縦110cmです。従来のポスターボードと比べ小さめになっておりますので、タイトルや所属なども調節して作成下さい。発表の図表はボードに両面テープで貼りつけて戴くようになります。

# プログラム

---

開場、受付開始 9:30

---

開会の辞 10:00

---

シンポジウム 10:05～12:10

座長：富樫 廣子 北医療大・薬・薬理  
吉岡 充弘 北大院・医・神経薬理

**S-1** 選択的セロトニン再取り込み阻害薬の抗うつ・抗不安作用と  
セロトニン5-HT<sub>2A/2C</sub>受容体の機能減弱

○山内 美紀、今西泰一郎  
明治製薬(株)医薬総合研究所・応用薬理研究所

**S-2** SSRI の扁桃体および内側前頭前野を介した抗不安作用発現

○泉 剛<sup>1)</sup>、松本真知子<sup>2)</sup>、井上 猛<sup>3)</sup>、小関 裕代<sup>4)</sup>、松崎 広和<sup>1)</sup>、  
今野幸太郎<sup>1)</sup>、鹿内 浩樹<sup>1)</sup>、富樫 廣子<sup>2)</sup>、山口 拓<sup>1)</sup>、吉田 隆行<sup>1)</sup>、  
吉岡 充弘<sup>1)</sup>  
1)北海道大院・医・神経薬理、2)北海道医療大・薬・薬理、3)北海道大院・医・精神医学、  
4)北海道医療大・個体差医療科学

**S-3** 嗅球摘出ラットの情動過多および脳内モノアミン遊離に及ぼす  
SNRI および SSRI の影響

○村澤 寛泰、中谷 晶子、松澤 京子、松田 智美、松下 久美、豊吉 亨、  
山口 和政  
株式会社日本バイオリサーチセンター

**S-4** モノアミントランスポーターからみた ADHD モデルラット、SHRSP/Ezo

○富樫 廣子<sup>1)</sup>、小嶋 希望<sup>1)</sup>、鈴木 直哉<sup>1)</sup>、松本真知子<sup>1)</sup>、山口 拓<sup>2)</sup>、  
吉岡 充弘<sup>2)</sup>  
1)北海道医療大院・薬・薬理学、2)北海道大院・医・神経薬理

**S-5** 抗うつ薬の薬効評価モデルにおけるマウス系統差発現機序に関する行動薬理学的研究

○杉本 由美<sup>1)</sup>、梶原 良修<sup>2)</sup>、古谷 祥子<sup>2)</sup>、平野 和史<sup>3)</sup>、山田 静雄<sup>3)</sup>、  
堀田 芳弘<sup>4)</sup>、山田 潤<sup>1)</sup>  
1)横浜薬大・薬理、2)神戸薬大・薬理、3)静岡県大・薬・薬物動態、4)金城学院大・薬

---

パネルディスカッション 12:10～12:35

---

昼食 12:35～13:35

---

ポスターセッション 13:35～14:20(講堂右側通路)

---

## 一般口演1

14:20～15:20

座長：杵鞭 宏育 昭和大・医・第一薬理  
平藤 雅彦 北海道医療大・薬・薬理

### 0-1 クロマフィン細胞における分泌顆粒供給機構と微細構造

○熊倉鴻之助<sup>1)</sup>、関口 瑞季<sup>1)</sup>、林 光紀<sup>1)</sup>、Alessandro Riva<sup>2)</sup>、村上 政隆<sup>3)</sup>、  
笹川 展幸<sup>1)</sup>

1) 上智大学生命科学研究所・東京、2) Dept. of Cytomorphology, University of Cagliari, Italy,  
3) 自然科学研究機構生理学研究所・ナノ形態生理・岡崎

### 0-2 テトラヒドロビオプテリンの腎尿細管における再吸収： LLC-PK1 細胞モデルによる経細胞輸送の観察

○大橋 晶子<sup>1)</sup>、福室 真仁<sup>1)</sup>、澤邊 恵子<sup>2)</sup>、長谷川宏幸<sup>1,2)</sup>

1) 帝京科学大学・生命環境・バイオ、2) 帝京科学大学・ハイテクリサーチセンター

### 0-3 チロシン水酸化酵素のタンパク量と活性の代償的制御 —黒質チロシン水酸化酵素遺伝子の破壊による研究

坂根 寛明<sup>1)</sup>、一瀬(鷺見)千穂<sup>2)</sup>、○徳岡 宏文<sup>1)</sup>、小島 雅代<sup>1)</sup>、麻生 能功<sup>1)</sup>、  
村松 慎一<sup>3)</sup>、中野 今治<sup>3)</sup>、小澤 敬也<sup>4)</sup>、野村 隆英<sup>2)</sup>、永津 郁子<sup>5)</sup>、  
永津 俊治<sup>2)</sup>、Daniel Metzger<sup>6)</sup>、一瀬 宏<sup>1)</sup>

1) 東工大院・生命理工、2) 藤田保健衛生大・医・薬理、3) 自治医大・神経内科、  
4) 自治医大・遺伝子治療研究部、5) 藤田保健衛生大・医・解剖、6) IGBMC, Illkirch, France

### 0-4 セロトニントランスポーター機能の細胞特異性について

○酒井 規雄、玉浦 萌、山本 光、川崎 広平、天野 託、関 貴弘、  
秀 和泉

広島大学院・医歯薬総合・神経・精神薬理学

---

## 休憩

15:20～15:40

---

## 一般口演2

15:40～16:55

座長：村松 郁延 福井大・医・薬理  
小松 明 帝京大・医療技術

### 0-5 幼若期ストレス負荷はラット内側前頭前野5-HT<sub>1A</sub>受容体機能を低下させる

○松崎 広和<sup>1)</sup>、泉 剛<sup>1)</sup>、松本真知子<sup>1,2)</sup>、山口 拓<sup>1)</sup>、吉田 隆行<sup>1)</sup>、  
富樫 廣子<sup>1,2)</sup>、吉岡 充弘<sup>1)</sup>

1) 北海道大院・医・神経薬理、2) 北海道医療大・薬・薬理

### 0-6 自閉症モデルラット胎仔期における FGF シグナルの発現

○成田 正明<sup>1,2)</sup>、宮崎 郁<sup>2)</sup>、大藪 明子<sup>1)</sup>、井村誉史雄<sup>1)</sup>、鎌田 尚樹<sup>1)</sup>、  
成田奈緒子<sup>3)</sup>、内田 敦子<sup>1)</sup>

1) 三重大院・医・発生再生医学、2) 筑波大学基礎医学系、3) 文教大・教育・特殊教育専修

### 0-7 母性行動障害に対するドパミンアゴニストの効果：うつ病動物モデルを用いた検討

○佐藤 敦、中川西 修、新島富紀枝、丹野 孝一、只野 武

東北薬大・薬理

## 0-8 表現型からみた $\alpha$ 1A- アドレナリン受容体の分類

○村松 郁延、森島 繁、鈴木 史子

福井大学医学部薬理学教室

村松先生のご厚意により質疑を含めて30分の口演を戴きます。

---

世話人会からのお知らせ 16:55～17:05

---

閉会の辞 17:05

---

懇親会 17:30～19:30(入院棟17階「タワーレストラン昭和」)

### [ポスターセッション演題]

#### P-1 Fluvoxamine および desipramine の薬効発現における性差について： 強制水泳試験を用いた検討

○山田 潤<sup>1)</sup>、杉本 由美<sup>1)</sup>、古谷 祥子<sup>2)</sup>、多河 典子<sup>3)</sup>、小林 吉晴<sup>3)</sup>、  
堀田 芳弘<sup>4)</sup>

1) 横浜薬大・薬理、2) 神戸薬大・薬理、3) 神戸薬大・病態生化学、4) 金城学院大・薬

#### P-2 Paroxetine の強制水泳試験における不動時間短縮作用に対する 5-HT<sub>1A</sub> 受容体の関与について

○杉本 由美<sup>1)</sup>、山本 雅美<sup>2)</sup>、多河 典子<sup>3)</sup>、小林 吉晴<sup>3)</sup>、堀田 芳弘<sup>4)</sup>、  
山田 潤<sup>1)</sup>

1) 横浜薬大・薬理、2) 神戸薬大・薬理、3) 神戸薬大・病態生化学、4) 金城学院大・薬

#### P-3 自閉症モデルラットにおける脳内モノアミンの変動

山村 尚志<sup>1)</sup>、吉田みのり<sup>2)</sup>、○井村誉史雄<sup>3)</sup>、大藪 明子<sup>3)</sup>、鎌田 尚樹<sup>3)</sup>、  
成田奈緒子<sup>2,4)</sup>、内田 敦子<sup>3)</sup>、田代 朋子<sup>1)</sup>、成田 正明<sup>2,3)</sup>

1) 青山学院大・理工、2) 筑波大学基礎医学系、3) 三重大院・医・発生再生医学、  
4) 文教大・教育・特殊教育専修

#### P-4 共分散構造分析を用いたうつ病発症および薬物治療反応性に関する因子の検討

○中村 純子<sup>1)</sup>、木村 友香<sup>1)</sup>、栗原 竜也<sup>1)</sup>、小山田英人<sup>2)</sup>、大坪 天平<sup>3)</sup>、  
三村 将<sup>3)</sup>、加藤 進昌<sup>3)</sup>、小口 勝司<sup>2)</sup>、米山啓一郎<sup>4)</sup>、木内 祐二<sup>1)</sup>

1) 昭和大薬・病態生理、2) 昭和大医・第一薬理、3) 昭和大医・精神医学、4) 昭和大保健管理センター

#### P-5 多発性筋炎患者に対するパロキセチンの投与における生体反応について

○齋藤貴美子、塩田 千秋、柳田 剛、平山 恵子、生井沢仁子、栗橋 秀昭

茨城県厚生農業協同組合連合会県北医療センター・高萩協同病院

**P-6** 神経発達障害モデル動物の認知障害における内側前頭前皮質の  
Neuregulin-1 シグナリング変化

○中川西 修<sup>1)</sup>、渡辺 研弥<sup>1)</sup>、小野木弘志<sup>1)</sup>、佐藤 敦<sup>1)</sup>、新島富紀枝<sup>1)</sup>、  
荒井裕一郎<sup>2)</sup>、丹野 孝一<sup>1)</sup>、只野 武<sup>1)</sup>

1)東北薬大・薬理、2)奥羽大・薬学部

**P-7** ラットアストロサイトにおけるコリントランスポーターの機能解析

○田島 裕久<sup>1)</sup>、山田 朋子<sup>1)</sup>、稲津 正人<sup>1,2)</sup>、松宮 輝彦<sup>1,2)</sup>

1)東京医科大学・薬理学、2)東京医科大学・予防医学

**P-8** パーキンソン病原因遺伝子 LRRK2 のマウス脳内における発現分布と発達に伴う変化

水野 和明<sup>1)</sup>、川畑伊知郎<sup>1)</sup>、倉林 義郎<sup>1)</sup>、佐藤 和<sup>1)</sup>、徳岡 宏文<sup>1)</sup>、  
長谷川一子<sup>2)</sup>、〇一瀬 宏<sup>1)</sup>

1)東工大院・生命理工、2)国立病院機構相模原病院

**P-9** モノアミン作動性神経活性促進薬 BPAP の抗パーキンソン病作用

○高畑 和恵、恒川 浩子、南 亜紀子、楠本 治子、石橋恵利子、西村 哲也、  
山根真紀子、川崎 和夫、米田 文郎

エフピー株式会社・創薬研究所

**P-10** 脳内モノアミンオキシダーゼ活性阻害物質イサチンと還元物質ジヒドロイサチンの  
脳内局在とその病態生理学的意義

○重堂 智加<sup>1)</sup>、寺戸 睦子<sup>1)</sup>、松本真知子<sup>1)</sup>、浜上 尚也<sup>2)</sup>、大野 孝正<sup>1)</sup>、  
富樫 廣子<sup>1)</sup>

1)北海道医療大学・薬学部・薬理学講座・病態生理学、  
2)北海道医療大学・薬学部・分子生命科学講座・生化学

**P-11** 新規神経ペプチドマンセリンの副腎髄質における局在

○鎌田 尚樹<sup>1)</sup>、井村誉史雄<sup>1)</sup>、大藪 明子<sup>1)</sup>、横山 智美<sup>1)</sup>、田野かおり<sup>1,3)</sup>、  
成田奈緒子<sup>3)</sup>、内田 敦子<sup>1)</sup>、成田 正明<sup>1)</sup>

1)三重大院・医・発生再生医学、2)鈴鹿医療科学大学・鍼灸、3)文教大学・教育

**P-12** 白血病治療薬 6-メルカプトプリン の脳における排泄機構

○小林 靖奈、大林 真幸、神山 紀子、山元 俊憲

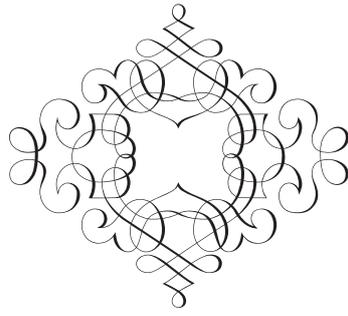
昭和大・薬・臨床薬学

**P-13** 脳ヒスタミン神経系による覚せい剤常同行動の制御

○北中 純一<sup>1)</sup>、北中 順恵<sup>1)</sup>、河本あてな<sup>1)</sup>、三好 晶雄<sup>1)</sup>、立田 知大<sup>2)</sup>、  
田中 康一<sup>3)</sup>、西山 信好<sup>3)</sup>、守田 嘉男<sup>2)</sup>、竹村 基彦<sup>1)</sup>

1)兵庫医大・薬理、2)兵庫医大・精神科神経科、3)兵庫医療大・薬・薬理





# シンポジウム

## 選択的セロトニン再取り込み阻害薬の抗うつ・抗不安作用とセロトニン5-HT<sub>2A/2C</sub>受容体の機能減弱

○山内 美紀、今西泰一郎

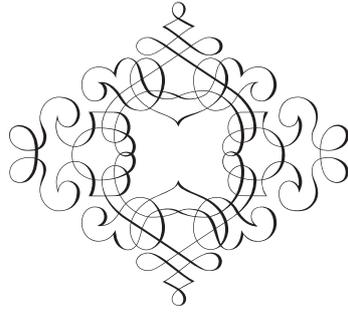
明治製菓(株)医薬総合研究所・応用薬理研究所

Fluvoxamine, paroxetine などの選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) は、その安全性と認容性の高さから国内外でうつ病及び社会不安障害、強迫性障害、パニック障害などの不安障害の薬物治療における第一選択薬として位置づけられている。SSRI が臨床においてこれらの疾患に対し明確な有効性を示すにもかかわらず、その詳細な作用機序は明らかになっていない。SSRI のセロトニン再取り込み阻害作用は投与後短時間でみられるが、臨床での治療効果が現れるまでに少なくとも2~3週間の投与期間を必要としていることから、SSRI の反復投与により起きる何らかの神経科学的变化が臨床効果発現に関与していると推測されている。この神経科学的变化の一つとしてうつ病ではセロトニン5-HT<sub>2A</sub> 受容体、不安障害では5-HT<sub>2C</sub> 受容体の機能減弱が関与していることを示唆する知見がいくつか得られている。

うつ病患者の死後脳や血小板において、5-HT<sub>2A</sub> 受容体の密度や機能が過剰亢進しており、抗うつ薬の反復投与により正常化することが報告されている。また、多くの臨床研究で、非定型抗精神病薬など5-HT<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用を有する薬剤を SSRI と併用投与することによりうつ病への治療効果が上がることが示されている。動物を用いた研究では、三環系抗うつ薬やモノアミン酸化酵素阻害薬など作用機序の異なる抗うつ薬で共通して反復投与により脳内5-HT<sub>2A</sub> 受容体密度が低下することが明らかとなっているものの、SSRI では一貫性のない結果が報告されてきた。しかし、演者らの検討で fluvoxamine と paroxetine を3週間反復投与したラットの5-HT<sub>2A</sub> 受容体機能が減弱し、これと並行して前頭皮質の5-HT<sub>2A</sub> 受容体密度も低下した。有意な変化をもたらした用量よりも低用量や短い投与期間では受容体密度変化がみられなかったことから、薬物への曝露の量と期間が十分であれば、SSRI でも他の抗うつ薬と同様に5-HT<sub>2A</sub> 受容体密度低下を誘導することが出来ると推察される。これらの知見は、5-HT<sub>2A</sub> 受容体の密度や機能の低下が抗うつ薬の奏効機転に関与する神経科学的变化の一つであるとの仮説を支持している。

一方、セロトニン受容体作動薬の *m*-chlorophenylpiperazine (*m*CPP) を健常人や不安障害患者に投与すると不安症状が惹起されるが、不安障害患者では *m*CPP に対する反応性が健常人と比較して高く、*m*CPP の不安惹起作用は5-HT<sub>2</sub> 受容体拮抗薬で拮抗される。また、動物実験では *m*CPP や5-HT<sub>2C</sub> 受容体作動薬の Ro600175、WAY163909 などが不安行動を誘発し、5-HT<sub>2C</sub> 受容体拮抗薬の SB242084 や5-HT<sub>2C</sub> 受容体逆作動薬の SB243213 は単独投与で不安行動を抑制する。これらの知見から、不安障害患者では5-HT<sub>2C</sub> 受容体機能が過剰亢進しており、SSRI はこれを是正することにより治療効果を発揮するとの仮説が提唱されている。事実、演者らの研究所を含む複数の研究施設において、SSRI を反復投与したラットで5-HT<sub>2C</sub> 受容体機能の減弱が認められている。





# 口 演

## クロマフィン細胞における分泌顆粒供給機構と微細構造

Mechanism of vesicle recruitment for exocytosis and the fine structure in adrenal chromaffin cells.

○熊倉鴻之助<sup>1)</sup>、関口 瑞季<sup>1)</sup>、林 光紀<sup>1)</sup>、Alessandro Riva<sup>2)</sup>、村上 政隆<sup>3)</sup>、笹川 展幸<sup>1)</sup>

1) 上智大学生命科学研究所・東京、2) Dept. of Cytomorphology, University of Cagliari, Italy、3) 自然科学研究機構生理学研究所・ナノ形態生理・岡崎

### 【目的】

開口分泌における分泌顆粒の供給機構に関して、我々はウシ副腎髄質クロマフィン細胞を用いて、これまでに以下の点を明らかにしてきた。1) ミオシン軽鎖キナーゼおよびアクチン-ミオシン相互作用が分泌顆粒の供給過程に重要な役割を演じている (Kumakura, *et al.* 1994, Sasakawa, *et al.* 2002)。2) PKC は形質膜直下に局在する顆粒数を増大させると共に、持続相の開口頻度を上昇させることから、形質膜直下への顆粒の供給を亢進させると考えられる (Kumakura, *et al.* 2004)。3) ミオシン ATPase の阻害薬である BDM は、高カリウム刺激によるカテコールアミン分泌のとくに持続相 (1-3min) での開口頻度を低下させると同時に、分泌顆粒の移動速度を低下させ、特に刺激除去後の分泌顆粒の移動速度を著しく低下させたことから、顆粒供給においては、ミオシン ATPase が重要な役割を担っている。これらの知見は、他の報告 (Ñeco, P. *et al.* 2002, Rosé, S. D. *et al.* 2002) ととも一致する。

本研究では、顆粒供給の時空的調節と細胞内微細形態の関連を明らかにして、これまで明らかにした顆粒供給を立体的に理解することを目的として、BDM によるミオシン ATPase の阻害が、スクロース刺激で Releasable Pool を枯渇させた後の形質膜直下の微細構造と分泌顆粒の分布に及ぼす影響を走査型電顕観察により解析した。

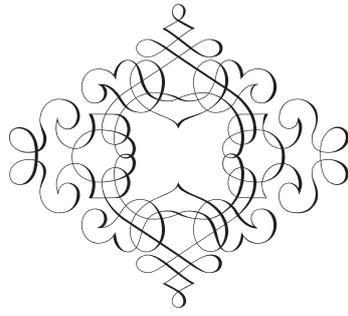
### 【方法】

走査型電顕による観察は、Riva の方法による 高解像走査電子顕微鏡観察 (HRSEM, Riva *et al.* 1999) により行った。

### 【結果】

刺激前の形質膜直下には、多数の分泌顆粒が様々なフィラメント状構造に囲まれて分布している。これらの分泌顆粒の分布は、スクロース刺激の直後には顕著に減少していたが、刺激除去3分後には顆粒数は回復していた。BDM 処理は形質膜直下のフィラメント状構造には全く影響を与えないが、スクロース刺激除去後の分泌顆粒の回復を顕著に阻害した。これらの結果から、形質膜直下の、恐らくアクチン繊維と考えられる構造上をミオシン ATPase の働きによって分泌顆粒が形質膜直下に送られてくることが、分泌顆粒供給の機構として働いていると考えられる。





ポスター

## Fluvoxamine および desipramine の薬効発現における性差について：強制水泳試験を用いた検討

○山田 潤<sup>1)</sup>、杉本 由美<sup>1)</sup>、古谷 祥子<sup>2)</sup>、多河 典子<sup>3)</sup>、小林 吉晴<sup>3)</sup>、堀田 芳弘<sup>4)</sup>

1) 横浜薬大・薬理、2) 神戸薬大・薬理、3) 神戸薬大・病態生化学、4) 金城学院大・薬

### 【目的】

強制水泳試験は、抗うつ薬の薬効評価のスクリーニングモデルとして用いられている。抗うつ薬のうち、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) はノルアドレナリン再取り込み阻害薬に比べて、強制水泳試験において不動時間短縮作用が発現しにくいことが知られている。先に我々は、強制水泳試験における不動時間にマウス系統差が認められること、また、SSRI である fluvoxamine に対する感受性にもマウス系統差が存在することを明らかにした。薬物に対する感受性には種々の要因が関与するが、性差もその1つとして知られている。しかし、抗うつ薬に対する感受性に性差が存在するかどうかは不明である。そこで今回は、マウスを用いた強制水泳試験において、SSRI およびノルアドレナリン再取り込み阻害薬に対する感受性に性差が認められるかどうかについて検討した。

### 【方法】

実験には5～7週齢の雄性および雌性 ICR 系、ddY 系マウスを使用した。強制水泳試験は Porsolt らの方法に準じて、直径10cm、高さ25cmの円筒形ガラス水槽に水温23℃の水を10cm入れ、マウスに6分間の強制水泳を試行させ、6分間における不動時間を測定した。抗うつ薬である fluvoxamine および desipramine は腹腔内投与し、投与30分後に強制水泳試験を試行した。

### 【結果および考察】

先に我々は、雄性マウスでは SSRI である fluvoxamine は DBA/2 系、BALB/c 系において、明らかな不動時間短縮作用を引き起こすが、雄性 ICR 系、ddY 系および C57BL/6 系マウスにおいて、fluvoxamine は不動時間に影響しないことを明らかにした。雄性マウスで fluvoxamine により作用が認められなかった ICR 系、ddY 系の雌性マウスを用いて検討した結果、雄性マウスとは異なり、fluvoxamine により有意な不動時間短縮作用が認められた。雌性マウスにおける fluvoxamine の不動時間短縮作用は、5-HT<sub>1A</sub> 受容体拮抗薬により抑制された。さらに、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬である desipramine の影響について検討を行った。その結果、ICR 系、ddY 系の雄性、雌性マウスともに desipramine により、有意な不動時間短縮作用が認められた。

以上の結果より、ICR 系、ddY 系マウスにおいて、fluvoxamine に対する感受性には性差が存在し、雄性マウスに比べて雌性マウスの方が fluvoxamine に対し感受性が高い

---

ことが示唆された。Fluvoxamine の不動時間短縮作用は5-HT<sub>1A</sub> 受容体拮抗薬により抑制されたことから、5-HT<sub>1A</sub> 受容体を介して発現すると考えられた。また、ICR 系、ddY 系マウスにおいては、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 desipramine に対する感受性に性差は認められないことが明らかになった。

---

## 謝 辞

本ワークショップを開催するにあたり、下記企業のご協賛および広告を戴きました。  
ここに深甚なる感謝を表します。

第12回 活性アミンに関するワークショップ

世話人代表 蜂須 貢

### 協 賛

エフピー株式会社  
株式会社恒陽社  
昭和大学  
第一三共株式会社  
明治製菓株式会社  
株式会社メジテース

### 広 告

エフピー株式会社  
株式会社エイコム  
株式会社エル・エム・エス  
ショーシン EM 株式会社  
ダイヤメディカルシステム株式会社  
日経メディカル開発  
日精バイリス株式会社  
バイオリサーチセンター株式会社  
プライムテック株式会社  
株式会社翻訳センター  
明治製菓株式会社

### 第12回 活性アミンに関するワークショップ

---

世話人代表：蜂須 貢

事務局：昭和大学薬学部  
薬学的臨床研究・教育センター 臨床薬学教室  
山元 俊憲  
〒142-8555 東京都品川区旗の台1-5-8

印 刷：Next COMPANY **Secand** 株式会社セカンド  
〒862-0950 熊本市水前寺4-39-11 ヤマウチビル 1F  
TEL:096-382-7793 FAX:096-386-2025

第12回活性アミンに関するワークショップ事務局

---

昭和大学薬学部  
薬学的臨床研究・教育センター  
臨床薬学教室  
事務局担当 山元 俊憲  
〒142-8555 東京都品川区旗の台1-5-8