

特集

精神科領域におけるレセプター機能の研究の進歩

特集にあたって

三国雅彦* 大月三郎**

精神分裂病や躁うつ病の成因の少なくとも一部はモノアミンの神経伝達異常によると推定され、また向精神薬はその異常な神経伝達を改善することによりその薬効を発揮すると考えられている。この神経伝達情報を受けとる受容体は1970年代までは薬理学的概念にすぎなかったが、モノアミン受容体結合測定法の確立によりその実体がよくとらえられるようになり、抗精神病薬の有する抗幻覚妄想力価とD₂ドーパミン受容体の阻害力価との間に高い相関が示されるに至った。さらに精神分裂病死後脳でD₂ドーパミン受容体密度の増加、うつ病死後脳で5-HT₂セロトニン受容体密度の増加が相次いで報告されるようになり、モノアミン受容体の病因的役割も論じられるようになっていく。

しかも近年の分子生物学的研究の進歩により、糖蛋白であるこれらのアミン受容体のうち、そのアミノ酸配列が解明された受容体は、現在までのところ、D₁, D₂, D₃ドーパミン, α_{1B} , $\alpha_2 \cdot C_{10}$, $\alpha_2 \cdot C_4$ アドレナリン, β_1 , β_2 , β_3 アドレナリン, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1C}, 5-HT₂セロトニン受容体などである。これらの受容体は魅惑の7回貫通型と呼ばれるようにいずれも細胞膜を繰返し7回貫通し、GTP結合調節蛋白と共役して、アデニル酸シクラーゼやホスホリパーゼCを活性化する。その結果、2次メッセンジャーであるサイクリックAMPや、イノシトール-3-リン酸、ジアシルグリセロール産生が調節され、種々のリン酸化反応も調節を受け、種々の細胞機能の調節が司られることが明らかにされている。これらのめざましい研究成果を取り入れた各種精神疾患における受容体・情報伝達系の病態生化学的研究や、生物学的マーカーの研究、また各種向精神薬の受容体・情報伝達系相互に対する作用機序の研究などが盛ん

にすすめられるようになってきている。

本特集は、以上のような受容体・細胞内情報伝達系をめぐる精神科領域の諸問題について、第12回日本生物学的精神医学会において発表された最新の研究成果と、その成果の有する疑問点や一致点をまとめたものである。遅発性ジスキネジアなどの錐体外路系の副作用を起こしにくい抗精神病薬やいわゆる陰性症状に有効な抗精神病薬の開発が待望されているので、抗D₂受容体以外の受容体に対する高親和性の抗精神病薬の開発に期待が寄せられている。松原らが非定型抗精神病薬の有する5-HT₂受容体阻害能に注目し、図子らが σ (シグマ) 受容体と抗精神病薬との関連を検討したのも、新しい抗精神病薬のスクリーニング法の開発と精神分裂病の病態を解明するためといえる。指定討論者の金野は抗精神病薬の抗D₂受容体阻害能に関する自身の研究に基づいて疑問点を整理した。岡田は精神分裂病死後脳のGTP結合調節蛋白量の変動について英国のDr. Crowとの共同研究の結果を報告し、受容体以降の情報伝達系の要であるGTP蛋白の異常を指摘した。指定討論者の朝倉はGTP蛋白の定量法につき、疑問点をまとめた。躁うつ病の病態に5-HT受容体・情報伝達系機能の異常が示唆されているが、穂吉らは抗うつ薬の5-HT_{1A}受容体機能に注目し、加賀谷らはうつ病血小板の5-HT₂受容体機能の亢進を明らかにし、その機能亢進の機序を検討した。同様のアプローチをしている指定討論者の山脇は疑問点と一致点をまとめた。

このような研究の積み重ねが、より合理的で有効な、副作用の少ない向精神薬療法の開発へと発展し、さらに各種精神疾患の病因解明へと進展するものと確信し、特集とした次第である。

(*国立精神・神経センター, **岡山大学精神科)