抗精神病薬のラット脳血流におよぼす影響について

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 川崎, 康弘 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8195

金沢大学十全医学会雑誌　第99巻　第3号　450－462　(1990)

抗精神病薬のラット脳血流におよぼす影響について

金沢大学医学部神経精神医学講座（主任：山口成良教授）
川　崎　康　弘

（平成2年4月5日受付）

抗精神病薬は脳内ドーパミン (dopamine, DA) 受容体を遮断することで臨床効果を発現すると考えられているが，その薬理学的作用から臨床症状の効果発現に至る脳内機序については，いまだほとんど明らかにされていない．本研究では N-Isopropyl-P-[^{125}I] Iodo-amphetamine (^{125}I-IMP) を使ったオートラジオグラフィによる定量的脳血流測定法を用いて haloperidol (HPD) 急性静脈内投与 (60分，0.1 mg/kg および 1.0mg/kg) および慢性皮下投与 (28日，0.1mg/kg/day および 1.0mg/kg/day) がラット脳血流 (^{125}I-IMP 集積) におよぼす影響を41部位で検討した．その結果，HPD 急性投与後では，前部帯状回皮質，一次運動領野，一次聴覚領野で血流値の低下が認められ，手綱核では血流値の上昇が認められた．他方，HPD 慢性投与後には，黒質緻密層での血流値低下と，尾状核－被殻，側坐核，手綱核で血流値上昇が認められたが，大脳皮質での血流値に有意の変化はなかった．以上の急性投与の所見は，DA 神経細胞の分布とは一致しないことから，HPD の抗 DA 作用以外の効果が推測される．慢性投与では，特に黒質線条体 DA 系と中脳辺縁 DA 系において明らかな変化があったが，中脳皮質 DA 系には有意の変化を認めなかった．このことは，慢性投与によって抗精神病効果を生じる HPD の作用部位が大脳皮質よりもむしろ皮質下の DA 投射部位にあることを示唆している．なお，血流値の左右差に関しては，HPD 慢性投与後に尾状核－被殻と側坐核で右＞左の左右差を認め，扁桃核では右＜左の左右差を認めた．ラット脳の大脳半球の左右差については今後さらに検討を要すると思われる．

Key words local cerebral blood flow, N-Isopropyl-P-[^{125}I] Iodo-amphetamine (^{125}I-IMP), autoradiography, haloperidol, dopamine system

1952年に chlorpromazine が精神分裂病の治療に用いられ，その効果が確認されて以来[1]，抗精神病薬の作用機序に関するさまざまな研究が進められ，精神分裂病の病態の解明のための有用な手段となりうると考えられてきた．1963年に Carlsson ら[2]は，抗精神病薬が脳内ドーパミン (dopamine, DA) 代謝回転を亢進させること，またその効力が抗精神病効果と相関することを見いだし，さらに Pletscher[3]は1966年に DA 代謝産物などの測定実験から抗精神病薬が脳内の DA 受容体を遮断し，フィードバック機構により DA 代謝回転が亢進するという仮説を提出した．中枢神経系に存在する DA 神経細胞とその投射部位については1971年の Ungerstedt の報告[4]以来，現在までに黒質線条体路，中脳辺縁路，中脳皮質路，隆起漏斗路などの経路が確認されている[5]．また1979年 Kebabian と Calne[6]により DA 受容体は D-1 受容体と D-2 受容体の2種のサブタイプに分類され，さらに電気生理学的研究により DA 自己受容体の存在が知られるようになった[7]．1976年に Seeman ら[8]の抗精神病薬の D-2 受容体への結合能と抗精神病薬の臨床使用容量が相関するという報告により，D-2 受容体の遮断が抗精神病作用と関連することが示され，抗精神病薬が有効であ

Abbreviations: DA, dopamine; HPD, haloperidol; ^{123}I-IMP, N-Isopropyl-P-[^{123}I] Iodo-amphetamine; ^{125}I-IMP, N-Isopropyl-P-[^{125}I] Iodo-amphetamine; SPECT, Single Photon Emission Computed Tomography; ^{99m}Tc-HM-PAO, ^{99m}Tc-hexamethyl-propylene-amine oxime

る急性分裂病症状を中心とする病態には脳内 DA 過剰状態が推定されている．

さて，脳血流は脳代謝と密接に関連しており，神経細胞の活動性をあらわすと考えられているので[9]，局所脳血流を測定することにより脳の局所的な機能状態を間接的に知ることができる．トレーサーを用いたオートラジオグラフィによる脳血流測定は，1955年の Landau ら[10] の研究を初めとするが，1980年に Winchell ら[11)12)]が N-Isopropyl-P-[^{123}I] Iodo-amphetamine (^{123}I-IMP) の有用性を報告して以来，これを用いた脳血流測定は実験的研究のみならず臨床の場でも広く用いられるようになった．^{123}I-IMP は，初回循環で高率に (89～92%) 脳組織に取り込まれ[13)14)]，かつ，組織からの洗い出しが遅いため，静注後初期の分布は相対的な局所脳灌流 (regional brain perfusion) の指標となり，脳血流を反映するとみなされる．またオートラジオグラフィでは全脳の局所脳血流を同時に測定し，その状態を一度に視覚化でき，基準サンプル参照法 (reference sample method)[15] を用いて血流絶対値の算出が可能で，画像解析装置を導入することにより局所の血流変化を詳細に検討できる．

本研究では，抗精神病薬として臨床的に広く用いられている haloperidol (HPD) をラットに急性および慢性投与し，抗精神病薬の作用を局所脳機能の変化としてとらえるために，N-Isopropyl-P-[^{125}I]Iodo-amphetamine (^{125}I-IMP) を使ったオートラジオグラフィによる定量的脳血流測定法を用いて，HPD の脳血流におよぼす影響を検討した．

材料および方法

Ⅰ．脳血流値の検討

1．材料

急性投与では9週齢のウイスター系雄性ラットをそれぞれ対照群 (10匹)，HPD 0.1mg/kg 投与群 (10匹)，HPD 1.0mg/kg 投与群 (10匹) とし，慢性投与には7週齢のものを用い，それぞれ対照群 (10匹)，HPD 0.1 mg/kg/day 投与群 (10匹)，HPD 1.0mg/kg/day 投与群 (10匹) とした．

2．HPD 投与

1) 急性投与：エーテル麻酔下で左の股動脈と股静脈にカテーテルを留置し，布テープにてラットの胴と下肢を板に固定した．麻酔覚醒後2時間に対照群には生理食塩水 200μl/kg を，HPD 投与群には生理食塩水にて10倍に希釈された HPD 注射液 (大日本製薬，大阪) を HPD 0.1mg/kg 量となるように調整したもの，あるいは HPD 注射液の HPD 1.0mg/kg 量をそれぞれのラットに静脈内投与した．

2) 慢性投与：ミニ浸透圧ポンプ Model 2ML4 (Alza Corp., U. S. A.) を用い，対照群には0.5N 酢酸水を，HPD 投与群としてはそれぞれ一日投与量が HPD 0.1mg/kg あるいは HPD 1.0mg/kg となるように調整された HPD 原末 (大日本製薬) の酢酸溶解液を4週間経皮下持続投与し，その後エーテル麻酔下に股動静脈カテーテルを留置した．

3．オートラジオグラフィ

急性投与群では薬剤投与1時間後，慢性投与群では麻酔覚醒2時間後に ^{125}I-IMP 1.85MBq (50μCi) を静脈内投与し，その後3分間動脈血を持続採血し，その直後に断頭して脳をとりだした．取り出した脳をヘキサンドライアイスで凍結し，クライオスタットにて20μmの厚さに薄切し，切片をカバーグラスに載せ室温で固定した．定量化のため10段階の既知濃度の標準線源をゼラチンを用いて作成し，同様に凍結，薄切，固定した．これらをレントゲンカセットに置きサクラX線フイルム (Cタイプ) を密着させ，感光のために1～2ヵ月間冷蔵庫に保存し，その後現像した．得られたオートラジオグラムのフイルム黒化度を CCD カメラ TI-22A (NEC，東京) とパーソナルコンピューター PC-9801 (NEC) およびイメージメモリーボード [256×256pixel×6bit (64段階)] (ADS，奈良) を用いてディジタル化し，標準線源のディジタル値と比較することによりラット脳組織内放射能濃度を算出した．局所脳血流値は基準サンプル参照法[15] に従って $F=R\cdot Cb/(N\cdot A)$ の計算式より算出した．ここで F は脳血流値 (ml/100g/min)，R は持続採血速度 (ml/min)，Cb は脳組織内放射能濃度 (MBq/100g)，A は動脈血放射能 (MBq) を表し，代謝産物を除いた真の ^{125}I-IMP の割合を考慮するために N として文献値の 0.75[14] を用いた．測定部位は，必要な場合にはラットの Klüver-Barrera 標本を参照し，König & Klippel[16] および Zilles[17] の解剖図譜より同定し，大脳皮質については前頭前野，前部帯状回皮質，一次運動領野，一次体性感覚領野，一次聴覚領野，一次視覚領野を，皮質下諸核については尾状核－被殻，中隔，側坐核，扁桃核，手綱核，海馬 (CA1 および歯状回)，視床 (腹側核，外側核および内側核)，視床下部，内側膝状体，黒質 (緻密層および網状層)，腹側被蓋野を選び，それぞれの部位の左右 (中隔のみは左右同時に測定)，合計41部位を測定した (図1)．なお急性投与実験における前頭前野に関しては対照群で5匹，HPD 0.1mg/kg 投与群で4匹，HPD 1.0mg/kg で5匹のラットで測定した．また，急性投与実験では前頭前野を除いた39

の測定部位の血流値を平均し，慢性投与実験では全測定部位の血流値を平均し，それぞれの全脳平均血流値とした．

II．生理学的検討

1．対象

オートラジオグラフィに用いたラットとは別のラットを用い，急性投与では9週齢のウイスター系雄性ラットをそれぞれ対照群（7匹），HPD 0.1mg/kg 投与群（5匹），HPD 1.0mg/kg 投与群（5匹）とし，慢性投与には7週齢のものを用い，それぞれ対照群（4匹），HPD 0.1mg/kg/day 投与群（5匹），HPD 1.0 mg/kg/day 投与群（7匹）とした．

2．HPD 投与および測定

前述の急性投与実験および慢性投与実験と同様の条件で薬剤投与をほどこし，オートラジオグラフィ施行時に相当する時点での平均動脈血圧をポリグラフ360システム（日本電気三栄，東京）を用いて股動脈より測定した．同時に動脈血を採取し自動 pH/血液ガス分析装置 Model 170（チバコーニング，東京）を用いて動脈血の pH，酸素分圧，二酸化炭素分圧を測定した．

III．統計学的検討

統計学的検討には各投与群間の比較には一元配置分散分析と Newmann-Keuls の多重比較法を用い，$p<0.05$ を有意とした．同一部位における左右の血流値（左右差）の比較には paired t-test を用い，$p<0.05$ を有意とした．なお，投与方法と対照としたラットの測定時における週齢の違いを考慮して，急性投与実験と慢性投与実験の直接の比較はおこなわなかった．

成　　績

I．脳血流値の検討

測定された各部位の局所脳血流値と全脳平均血流値を表1，2，3に示す．

1．正常対照群：全脳平均血流値は生理食塩水急性

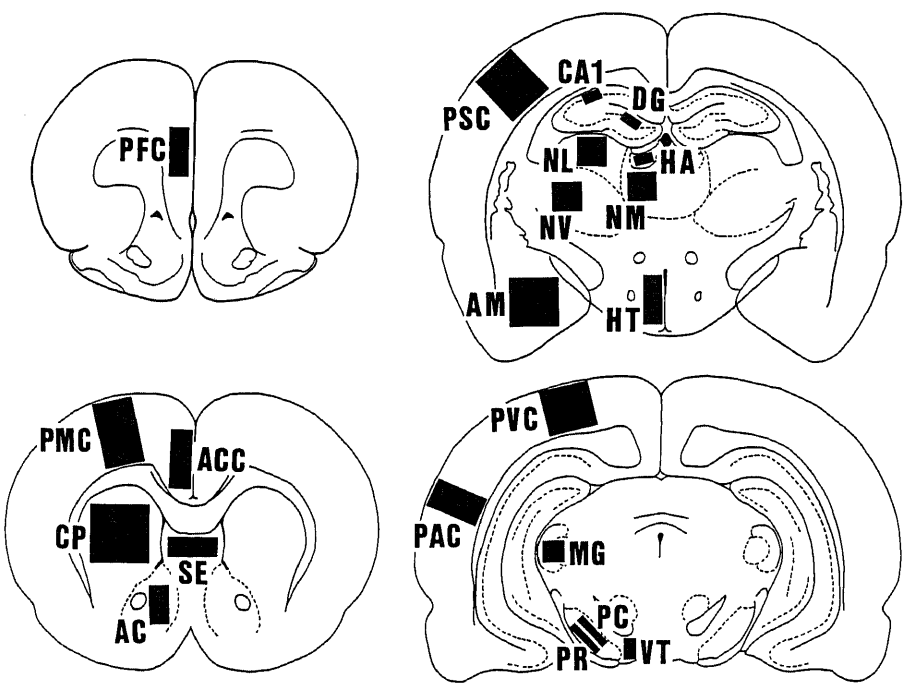

Fig. 1. Schematic drawings of the regions of interest. The solid squares represent the measured areas. Abbreviations used: PFC, prefrontal cortex; ACC, anterior cingulate cortex; PMC, primary motor cortex; CP, n.caudatus-putamen; SE, septum; AC, n.accumbens; PSC, primary somatosensory cortex; AM, amygdala; HA, habenula; CA1, hippocampus CA1; DG, hippocampus dentate gyrus; NV, thalamus n.ventralis; NL, thalamus n.lateralis; NM, thalamus n.medialis; HT, hypothalamus; PAC, primary auditory cortex; PVC, primary visual cortex; MG, medial geniculate body; PC, substantia nigra pars compacta; PR, substantia nigra pars reticulata; VT, ventral tegmental area.

投与群では139.5ml/100g/min，0.5N 酢酸水慢性投与群では138.1ml/100g/min であった．いづれの投与実験においても，最も高値を示した部位は一次聴覚領野であり，最も低値を示したのは海馬の CA1 であった．それ以外の部位でも両投与実験間に著しい血流値の差は認められなかった．同一部位での左右差としては，急性投与群の前部帯状回皮質と内側膝状体で右＜左の左右差が認められたが，慢性投与群では左右差を認めなかった．

2．HPD 急性投与群：全脳平均血流値は対照群で139.5ml/100g/min，HPD 0.1mg/kg 投与群で138.1ml/100g/min，HPD 1.0mg/kg 投与群で136.7ml/100g/min で，各投与群間に有意な差はみられなかった．各測定部位における比較では，大脳皮質部位では HPD 0.1mg/kg 投与群に有意な変化はなかったが，HPD 1.0mg/kg 投与後に左側の前部帯状回皮質，両側の一次運動領野，右側の一次聴覚領野で対照群に比して有意な血流値の低下が認められた．皮質下諸核では両側の手綱核で HPD 0.1mg/kg と HPD 1.0 mg/kg 投与群のいづれも対照群に比して血流値が有意に上昇していた．なお，黒質，尾状核－被殻と側坐核には特に変化を認めなかった．また，有意な差は認められなかったが，大脳皮質部位で HPD 1.0mg/kg 投与後に右側の前部帯状回皮質，左側の一次聴覚領野および両側の一次視覚領野で対照群に比して血流値の低下傾向 ($p<0.1$) が認められた．測定されたいかなる部位でも血流値に左右差は認められなかった．

3．HPD 慢性投与群：全脳平均血流値は対照群で138.1ml/100g/min，HPD 0.1mg/kg/day 投与群で140.7ml/100g/min，HPD 1.0mg/kg/day 投与群で

Table 1. Mean cerebral blood flow values in each group

	acute control saline	acute HPD 0.1 mg/kg	acute HPD 1.0 mg/kg	chronic control acetic acid	chronic HPD 0.1 mg/kg/day	chronic HPD 1.0 mg/kg/day
mean cerebral blood flow	139.5±3.2	138.1±3.6	136.7±3.9	138.1±3.6	140.7±3.3	141.0±4.0

The mean of 39 regions in acute study and 41 regions in chronic study. All values are represented as mean±S.E.M.(ml/100/min). Significant difference from the control value in acute or chronic study is not observed by one-way analysis of variance.

Table 2. Local cerebral blood flow in cortical regions

	acute control saline	acute HPD 0.1 mg/kg	acute HPD 1.0 mg/kg	chronic control acetic acid	chronic HPD 0.1 mg/kg/day	chronic HPD 1.0 mg/kg/day
Lt. prefrontal cortex	168.2±3.7 (n=5)	168.2±5.1 (n=4)	153.2±2.5 (n=5)	178.9±8.8	186.0±6.7	186.6±8.7
Rt. prefrontal cortex	169.2±3.6 (n=5)	168.6±5.7 (n=4)	152.7±2.5 (n=5)	181.8±10.1	185.9±7.0	183.7±7.8
Lt. anterior cingulate cortex	174.8±4.5##	164.4±9.1	150.2±3.3*	171.1±7.9	185.7±6.2	186.9±9.3
Rt. anterior cingulate cortex	172.7±4.1	165.3±8.2	152.5±3.9	172.9±8.4	186.8±6.3	187.8±9.5
Lt. primary motor cortex	141.7±5.2	129.5±4.1	116.5±6.3**	123.6±5.2	115.2±5.7	124.3±5.3
Rt. primary motor cortex	139.4±5.0	130.0±4.3	117.5±5.7*	120.0±6.9	117.3±4.3	118.7±5.2
Lt. primary somatosensory cortex	138.4±6.2	140.7±4.1	142.0±6.4	136.7±6.0	145.0±4.8	146.5±8.0
Rt. primary somatosensory cortex	137.1±5.8	142.1±5.5	141.9±6.7	131.5±4.6	145.0±4.7	145.4±7.2
Lt. primary auditory cortex	196.2±3.9	181.9±4.0	181.6±6.7	201.7±7.3	191.1±6.0	201.6±7.9
Rt. primary auditory cortex	200.0±5.5	183.9±4.4	174.0±4.2**	202.9±8.2	191.1±5.7	203.1±8.6
Lt. primary visual cortex	153.6±5.4	136.6±5.7	135.1±6.0	142.7±7.7	142.3±6.2	148.0±7.4
Rt. primary visual cortex	153.4±6.7	137.8±5.1	135.1±6.7	138.6±6.9	136.9±5.3	144.9±7.4

All values are represented as mean±S.E.M. (ml/100g/min, n=10 for each group except prefrontal cortex in acute study). *, $p<0.05$; **, $p<0.01$, compared to control group in acute or chronic study by one-way analysis of variance followed by Newmann-Keuls'multiple comparison test. #, $p(0.05$; ##, $p<0.01$, compared to contralateral region by paired t-test. Abbreviations used: Lt., left; Rt., right.

Table 3. Local cerebral blood flow in subcortical regions

	acute control saline	acute HPD 0.1 mg/kg	acute HPD 1.0 mg/kg	chronic control acetic acid	chronic HPD 0.1 mg/kg/day	chronic HPD 1.0 mg/kg/day
Lt. n.caudatus-putamen	143.0±3.6	147.8±4.0	143.2±5.0	134.6±2.9	144.0±5.5	157.7±5.7**
Rt. n.caudatus-putamen	143.7±2.9	149.0±4.0	146.3±5.9	137.1±3.3	143.9±5.4	162.3±5.6**‡‡
Septum	118.1±4.3	126.9±4.1	114.1±6.5	117.1±4.8	119.6±3.0	124.4±5.7
Lt. n.accumbens	141.7±4.2	137.1±4.6	140.6±5.3	150.8±4.5	156.7±5.6	168.5±5.2*
Rt. n.accumbens	141.9±4.0	138.1±5.0	142.6±4.4	150.9±4.0	156.7±6.3	173.5±5.5*‡‡
Lt. amygdala	109.5±5.0	116.5±5.3	115.7±9.6	99.5±8.3	115.7±8.5	99.2±6.9‡
Rt. amygdala	106.3±6.6	117.6±6.4	110.2±8.1	97.2±6.1	107.4±6.2	87.1±6.6
Lt. habenula	184.0±5.5	199.0±4.3*	215.3±5.0**	188.6±6.4	208.9±6.9*‡	209.9±7.0*
Rt. habenula	182.2±6.0	199.9±4.8*	211.0±3.5**	183.1±4.9	206.5±6.8*	203.5±8.8*
Lt. hippocampus						
CA1	90.2±6.4	99.6±8.8	91.3±6.9	77.4±4.1	84.2±8.8	73.8±4.5
dentate gyrus	121.8±4.8	127.4±7.2	129.4±6.5	107.0±5.5	115.4±4.6	117.8±4.5
Rt. hippocampus						
CA1	88.5±6.3	97.7±8.2	95.8±9.1	76.2±4.7	81.4±7.0	73.8±5.4
dentate gyrus	123.±5.8	125.5±6.0	128.8±7.0	106.0±5.0	113.3±3.8	118.2±5.8
Lt. thalamus						
n.ventralis	147.3±5.1	148.4±5.5	142.3±4.7	144.7±3.4	160.1±6.7	153.9±5.7
n.lateralis	146.0±4.7	147.5±5.7	141.1±6.9	141.1±4.7	147.6±5.7	147.5±5.5
n.medialis	141.3±5.7	140.3±6.4	147.5±7.3	136.4±3.8	143.4±6.1	140.7±7.3
Rt. thalamus						
n.ventralis	148.1±4.5	145.4±4.7	145.3±5.7	144.0±3.8	155.5±6.2	152.2±7.3
n.lateralis	145.6±5.4	143.2±6.0	144.4±6.6	138.8±2.8	151.4±5.0	151.9±6.8
n.medialis	142.2±4.9	142.1±5.6	140.4±6.4	141.9±6.2	142.7±4.8	144.4±6.5
Lt. hypothalamus	119.2±4.6	122.0±5.0	116.3±6.7	117.5±4.9	116.9±7.0	102.8±6.7
Rt. hypothalamus	118.4±4.6	122.2±6.0	117.8±7.3	115.9±4.4	114.9±6.7	101.7±6.2
Lt. medial geniculate body	179.6±6.6‡	164.1±4.5	179.8±5.1	191.5±8.7	178.2±7.6	181.9±8.7
Rt. medial geniculate body	172.1±8.0	165.9±4.0	178.0±4.6	185.3±9.5	177.7±7.3	176.0±10.7
Lt. substantia nigra						
pars compacta	119.1±3.6	110.7±4.5	119.7±5.7	119.5±5.2	106.4±5.7	101.8±4.9*
pars reticulata	105.9±4.4	94.9±5.6	98.6±6.4	100.3±4.1	86.0±8.3	83.1±4.9
Rt. substantia nigra						
pars compacta	116.1±3.5	112.2±4.9	111.5±4.4	119.0±5.5	105.9±4.8	100.8±5.1*
pars reticulata	100.8±4.4	92.5±6.6	89.5±5.5	100.0±4.2	85.2±7.7	79.5±7.1
Lt. ventral tegmental area	120.3±5.7	120.7±3.0	113.0±7.9	118.8±5.1	110.3±5.0	106.1±4.2
Rt. ventral tegmental area	120.9±4.4	119.0±3.1	118.3±6.8	116.8±5.4	108.0±5.3	110.2±3.8

All values are represented as mean±S.E.M. (ml/100g/min, n=10 for each group). *, $p<0.05$; **, $p<0.01$, compared to control group in acute or chronic study by one-way analysis of variance followed by Newmann-Keuls' multiple comparison test. ‡, $p<0.05$; ‡‡, $p<0.01$, compared to contralateral region by paired t-test. Abbreviations used: Lt., left; Rt., right.

Table 4. Physiological parameters in each group

		acute control saline n=7	acute HPD 0.1 mg/kg n=5	acute HPD 1.0 mg/kg n=5	chronic control acetic acid n=4	chronic HPD 0.1 mg/kg/day n=5	chronic HPD 1.0 mg/kg/day n=7
mean blood pressure	(mmHg)	125.4±2.3	123.6±2.3	126.4±3.6	118.7±3.0	140.7±3.2	141.0±4.5
arterial blood pH		7.45±0.01	7.48±0.01	7.45±0.01	7.37±0.01	7.34±0.03	7.38±0.03
PaO_2	(mmHg)	95.5±2.0	98.6±2.7	103.2±2.4	110.4±4.5	127.8±17.0	105.3±4.4
$PaCO_2$	(mmHg)	36.6±0.9	39.2±0.9	39.1±0.5	38.2±2.1	41.9±2.6	36.1±2.8

All values are represented as mean±S.E.M.. Significant difference from the control value in each parameter of acute or chronic study is not observed by one-way analysis of variance.

141.0ml/100g/min で，各投与群間に有意な差はみられなかった．各測定部位における比較で大脳皮質部位では有意な血流値の変化は認められず，皮質下諸核では両側の尾状核－被殻と側坐核で HPD 1.0mg/kg/day 投与群で対照群に比して血流値が有意に上昇していた．両側の手綱核では HPD 0.1mg/kg/day と HPD 1.0mg/kg/day 投与群のいづれにおいても対照群に比して血流値が有意に上昇していた．また，両側の黒質緻密層において HPD 1.0mg/kg/day 投与後に対照群に比して有意な血流値の低下が認められた．また，有意差は認められなかったが右側の扁桃核と両側の黒質網状層で HPD 1.0mg/kg/day 投与後に対照群に比して血流値の低下傾向 ($p<0.1$) が認められた．同一部位の左右差としては，HPD 0.1mg/kg/day 投与群では手綱核で右＜左に，HPD 1.0mg/kg/day 投与群では尾状核－被殻と側坐核で右＞左，扁桃核で右＜左の血流値差が認められた．

II．生理学的検討

測定結果を表4に示す．急性投与群，慢性投与群とも，測定された全ての生理学的指標で，各投与群間に有意な差は認められなかった．

考　　察

1960年代からの知見[2][3]より，HPD をはじめとする抗精神病薬の薬理効果は DA 受容体遮断作用，ことに D2 受容体の遮断作用に関連しているとされている．中枢神経系に存在する DA 神経系としては黒質線条体系，中脳辺縁系，中脳皮質系，隆起漏斗系，不確帯視床下部系，脳室周囲系，嗅糸球体系および網膜系が確認されている[5]．抗精神病薬の代表的な副作用であるパーキンソン症状は黒質線条体系の DA 伝達の遮断から説明され得るが，精神病症状に対する効果発現部位については，線条体，辺縁系，前頭前皮質などが候補としてあげられているものの，まだ解明されていない．

本研究の HPD 急性投与60分後では大脳皮質部位のうち前部帯状回皮質，一次運動領野および一次聴覚領野で血流値の低下と一次視覚領野で血流値の低下傾向を認め，皮質下諸核では手綱核で血流値の上昇を認めた．しかし，抗精神病薬の作用と関連づけて考えられている黒質，線条体，辺縁系，前頭前野などでは血流値の変化は認められなかった．

DA 系求心線維がさほど多くないにもかかわらず，いくつかの大脳皮質部位で HPD 急性投与後に血流値が低下していたことは，HPD の DA 神経遮断作用からだけでは説明が困難である．しかし，HPD は DA 神経遮断作用のみを有するのではなく，摘出臓器を用いた筋収縮阻害実験により，HPD が抗ヒスタミン，抗セロトニン，抗エピネフリン，抗ノルエピネフリン，抗アセチルコリン作用も有すると Janssen ら[18]は報告している．また，オートラジオグラフィ法により［^{3}H］HPD の非 DA 性結合部位がかなり多いことも示されている[19]．他方，脳の血管系にはノルエピネフリン，セロトニンなどのアミンやアセチルコリンといった神経伝達物質，およびサブスタンスP，コレシストキニンなどニューロペプタイドの支配があり，脳の血管床の血流はこれらの伝達物質の直接の影響を受けていると考えられている[20][21]．したがって，HPD の急性投与に際して DA 以外の伝達物質を介する脳血流の変化も考慮する必要がある．この点は今後，より選択的な DA 遮断薬等の効果を HPD と比較することによって，より明らかになると思われる．

なお，脳血流に最も影響を与える因子として，血圧，動脈血の二酸化炭素分圧と酸素分圧があげられる[22][23]．HPD を投与した動物実験でも Brannan ら[24]が HPD の α－アドレナリン受容体遮断作用，心機能低下作用などをイヌを用いた検討で報告し，Janssen ら[18]もラットで経皮下投与後1時間の血圧降下作用を

認めており，これらの作用が脳血流値に影響をおよぼすことが考えられた．しかし，本研究の結果では対照群と投薬群の間で，血圧，動脈血の二酸化炭素分圧と酸素分圧の値に有意な差はなく，これらの因子の関与は否定できる．

いままでに HPD のラット脳血流におよぼす影響を検討した報告は，著者の知る限りでは見あたらないが，脳血流と脳代謝が相関するという観点[9]からグルコース利用に関して検討した報告と比較検討してみたい．HPD 急性投与実験としては MuCulloch ら[25)26)]が 2-deoxyglucose 法を用い HPD が静脈内急性投与後25分で脳内グルコース利用におよぼす影響を43部位について検討しており，HPD 1.0mg/kg 投与後に多くの大脳皮質部位，淡蒼球，視床，海馬，視床下核，視床下部などでグルコース利用の低下を認め，黒質緻密層，側坐核，外側手綱核でグルコース利用の上昇を認めた．また，Pizzolato ら[27]も 2-deoxyglucose 法を用い HPD 0.5 と 1.0mg/kg の腹腔内急性投与30分，60分と90分後の脳内グルコース利用の変化について，59部位で検討しているが，HPD 1.0mg/kg 投与後60分に多くの皮質部位，尾状核－被殻，視床，内側膝状体，海馬，視床下核，視床下部などで有意な低下を認め，外側手綱核でのみ有意な上昇を認めたと報告している．これら二つの報告で共通している所見としては大脳皮質部位と皮質下諸核の多くでグルコース利用の低下が認められ，外側手綱核でグルコース利用の上昇が認められたことである．本研究の結果では，皮質部位での血流値の低下と手綱核での血流値の上昇という類似した結果が認められたが，血流値の低下した皮質部位は少なく，皮質下諸核でのグルコース利用の低下に相当する所見は得られなかった．これらの結果の違いに関して，本研究が MuCulloch ら[25)26)]とは測定時期が異なること，Pizzolato ら[27]とは投与法が異なることを考慮する必要がある．Pizzolato ら[27]の結果で HPD 1.0mg/kg の腹腔内投与60分にグルコース利用が低下した新皮質部位も，90分後には回復していたことより，静脈内投与の方が腹腔内投与よりも効果発現が早く，かつ回復も早いと考えられる．また，静脈内投与60分後の本研究でも，血流値低下傾向が認められた部位も含めるならば，皮質部位の血流所見はグルコース利用の検討[25)26)27)]と類似した結果であると考えられる．なお，Pizzolato ら[27]は予備的実験の結果[28]とあわせて，HPD のグルコース利用におよぼす影響は HPD 脳内濃度よりもむしろその時間積分値と直線的に関連することから，HPD に占有されてゆく DA 受容体数を重視している．また，MuCulloch ら[25)26)]や Pizzolato ら[27]の所見では HPD の脳グルコース利用におよぼす効果は投与量が大きいほど効果部位が多くなることが示されているが，本研究でも HPD 0.1 mg/kg 投与ではいかなる血流値の低下も示されず，HPD 1.0mg/kg 投与群でいくつかの皮質部位の血流値低下が認められ，また手綱核での血流値の上昇も HPD 0.1mg/kg 投与群では HPD 1.0mg/kg 投与群よりも有意性が弱かったことは，この傾向を示すものと考えられる．

黒質線条体系については，McCulloch ら[26]は HPD 急性投与後に黒質緻密層でのグルコース利用の上昇を認めたが尾状核では変化を認めず，Pizzolato ら[27]は黒質のグルコース利用は変化しなかったが尾状核－被殻で低下を認めたと報告しており，両者の結果には不一致があり，本研究の黒質緻密層，尾状核－被殻ともに血流値の変化を認めなかった結果とも異なっている．この結果の違いは，皮質での所見の違いと同様に測定時期や投与法の違いが関与しているのかも知れない．

さて，抗精神病薬の精神症状に対する効果は，通常投与開始１，２週間前後から明らかになってくることや，その錐体外路系の副作用は軽減してくるが，抗幻覚妄想作用は持続することはよく知られている．したがって，HPD 慢性投与の脳各部位に対する作用を検討することが，HPD の作用機序を理解する上で重要と思われる．

本研究では HPD 1.0mg/kg/day の４週間慢性投与により，大脳皮質部位では血流値は変化せず，皮質下諸核では尾状核－被殻，側坐核，手綱核で血流値が上昇し，黒質緻密層で血流値が低下していた．慢性の HPD 投与後の脳内グルコース利用の変化を検討した報告としては Pizzolato ら[29]が本研究と同様の投与方法で HPD 1.0mg/kg/day を３週間投与した報告があるのみであるが，それによると測定された47部位のうち内側前頭前野，一次視覚領野，海馬，扁桃核，視床，視床下核でグルコース利用が減少し，外側手綱核でグルコース利用が増加していたが，黒質，尾状核－被殻，側坐核ともに変化は認められていない．本研究の慢性投与の結果とは手綱核での所見は一致していると考えられるが，それ以外の部位での所見は，右側扁桃核での血流値の低下傾向を見た以外，類似した所見は認めなかった．このことは，Pizzolato ら[29]の HPD 投与期間が本研究より１週間短いことの他，いくつかの要因を考慮する必要がある．脳梗塞モデルラット[30)31)]や，ハローセン麻酔下での検討[32]などで血流と代謝の不一致が報告されており，HPD 自体がグル

コース利用と脳血流値の不一致をきたす可能性は否定できない．また，^{123}I-IMP を開発した Winchell ら[11)12)]は，^{123}I-IMP は脳内で比較的非特異的なアミン受容体に結合するのであろうと述べているが，森ら[33)]はアミン受容体以外の部位にも結合し，^{125}I-IMP の結合に対する阻害実験で HPD の阻害効果が強いと報告しており，HPD の ^{125}I-IMP 結合阻害作用がみかけ上，血流値の変化を修飾している可能性も考えられる．しかし，HPD の脳内結合部位の分布[19)]と本研究の血流値低下部位との間に一定の相関は見いだせず，少なくとも血流値の上昇所見は HPD の阻害作用からは説明され得ない．

本研究で HPD 慢性投与後に尾状核－被殻および側坐核で血流値上昇を認めたことについては，少なくとも2つの可能性が考えられる．1つは DA 神経細胞の投射部位への作用が抑制性であるとすれば[34)]，HPD が DA 伝達を遮断することにより，尾状核－被殻および側坐核の全体としての活動性が上昇し，それがこの部位の血流にも反映しているという可能性である．もう1つの可能性は，抗精神病薬の DA 受容体阻害の代謝作用として，投射部位での D2 受容体数の増加[35)]が，^{125}I-IMP の集積増加をもたらすのかも知れない．前者については，Pizzolato ら[29)]の報告では，慢性皮下持続投与後に尾状核－被殻や側坐核でグルコース利用の変化が生じていない点が本研究の結果と合致しないが，皮下注射による20日間の慢性投与後24時間に1回の急性腹腔内投与をおこなった結果では側坐核で27%のグルコース利用の上昇が認められている．また，尾状核から黒質緻密層および腹側被蓋野へのフィードバック機構の活性化を示唆する報告[36)]もある．後者は ^{125}I-IMP が少なくともある条件下では脳血流値のみを反映するのではないことを示唆する考え方である．これに関連して，幻聴を有する精神疾患患者の ^{123}I-IMP によるシングルフォトンエミッション CT (Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT) 所見と，純粋に局所脳血流を示すとされる ^{99m}Tc-hexamethyl-propyleneamine oxime (^{99m}Tc-HM-PAO) による SPECT 所見を比較し，^{123}I-IMP で認めた側頭葉や基底核領域で集積増加が，^{99m}Tc-HM-PAO では必ずしも認められなかったという刑部ら[37)]の報告は興味深い．したがって，今後は両者の可能性についてさらに検討されるべきと思われる．

黒質緻密層における細胞活動の変化としては，Bunney ら[38)]は HPD 慢性投与後に黒質緻密層において活動している神経細胞数の減少を報告し，これは DA 拮抗薬による長期のシナプス後受容体の阻害が，尾状核から黒質へのフィードバック機構を介して黒質 DA 神経細胞に脱分極性ブロック (depolarization block) と呼ばれる持続的脱分極状態を引き起こすことによると述べている．本研究の黒質緻密層の血流値低下はこの細胞の持続的脱分極の状態による機能低下と合致する方向の所見である．

これらに関連して，HPD 慢性投与下のラット DA 代謝回転の変化は急性投与の場合とは異なることが報告されている．Scatton ら[38)]は HPD 慢性投与後の DA 代謝産物の増加について検討し，線条体では11日，側坐核では40日までにいったん上昇していた代謝回転が正常に復してくるのに対して，前頭前野においては上昇したままであることを報告した．また，Matsumoto ら[39)]は急性および慢性の HPD 投与後のいづれでも前頭前野では DA 代謝回転が上昇しており，帯状回，側坐核，線条体では急性投与時にみられた DA 代謝回転の上昇が軽減してくると報告している．

急性，慢性投与後で，外側手綱核でのグルコース利用が上昇していたと言う報告[25)27)29)]と同様に，本研究の結果でも手綱核での血流値の上昇が認められた．今までに，外側手綱核に DA 神経終末や神経線維が存在することを直接示した報告は少なく，Beckstead ら[40)]が腹側被蓋野からの DA 神経線維の投射を報告している．また，黒質緻密層や腹側被蓋野の破壊により手綱核の DA 含有量が低下する[41)]ことや，手綱核のグルコース利用が上昇する[42)43)]ことが報告されており，DA 神経系が抑制性に作用していると考えられる．本研究の結果は，HPD が DA 神経系の抑制性の作用を軽減させたために，手綱核自体の活動性が上昇したことを示していると考えられ，手綱核では DA 神経系の抑制性の関与が強いことが推測される．

脳血流値の左右差の検討では HPD 急性投与の対照群で前部帯状回皮質と内側膝状体で，右＜左の左右差が認められた．しかし，その差はごく軽度であり，慢性投与の対照群では左右差は認められず，これらの左右差は恒常的なものとはいいがたい．しかしながら，統計学的に有意性の強かった前部帯状回皮質は，同様にラットを用いた実験で Glick ら[44)]もグルコース利用に右＜左の左右差を認め，Ross ら[45)]は大脳皮質での左右差を報告しているので，正常ラットにおいても左右半球の機能の差があるのかも知れない．HPD 慢性投与群では尾状核－被殻と側坐核で右＞左，扁桃核と手綱核で右＜左の血流値の左右差が認められた．統計学的に有意性の強かった尾状核－被殻と側坐核は，ラットで DA 含有量や DA 受容体量に左右差が報告され

ている[45)~48)]．前述したように線条体と側坐核ではHPD慢性投与によりDA代謝回転が変化し，そのことが血流値上昇に関連するのであれば，元来のDA自体の左右差が左右の血流値変化にも影響をすることが予想される．また本研究の結果では扁桃核では右＜左の左右差が認められ，それは右側の血流値低下傾向によるものと考えられる．扁桃核は辺縁系を構成する主要な神経核であり，中脳辺縁DA系の投射部位の一つである．精神分裂病患者の死後脳で，左扁桃核のDA含有量が多いとの報告もあり[49)]，本研究の所見は，HPDの精神分裂病の陽性症状に対する効果の発現が辺縁系を介しているという考え方を支持するひとつの論拠となると考えられる．

近年，^{133}Xe吸入法やSPECTなどによる局所脳血流測定やポジトロンCTなどが開発され，生体内における局所脳機能の検討が可能となり，精神分裂病患者の脳機能異常に関するさまざまな研究が報告されている．局所脳血流やグルコース利用に反映される精神分裂病患者の局所脳機能異常の所見としては，しばしば前頭葉優位性の減退が報告されているが，対象とされる患者が多くの場合抗精神病薬を服薬しているため，この所見が精神分裂病の病理と関連するのか，服薬の影響によるのかが常に論議の対象となってきた[50)51)]．

これまでに報告された精神分裂病患者の局所脳血流に対する服薬の影響としては，影響がないとするものもあるが，同一患者の服薬前後の比較ではNilssonら[50)]は妄想症状の改善が顕著であった患者では服薬後に前頭－側頭領域の血流減少が著明であった報告しており，Kurachiら[51)]も同様に半球血流が低下する傾向がみられたとしている．また，近年のポジトロンCTによる精神分裂病患者の脳内グルコース利用を検討した報告では，Szechtmanら[52)]が未投薬の分裂病患者では前頭葉の高活性と後頭葉の低活性が強調され，一年間の投薬後にもこの傾向が認められるが，慢性投薬群では健常者と差がなく，また，一年間の投薬後および慢性投薬群では線条体での代謝活性が上昇していたが，未投薬群では健常者と変わらなかったとしている．Wikら[53)]は，スルピリド投薬前後の精神分裂病患者のグルコース利用の変化を検討し，投薬後に右側のレンズ核で代謝が上昇しており，右側が左側に比べて代謝が上昇していたことを報告している．Buchsbaumら[54)]も投薬により精神分裂病患者の基底核での代謝が上昇し，左側よりも右側で強く，皮質領域での前頭葉低活性に投薬は影響を与えなかったと報告している．

本研究の結果では前頭前野の脳血流値はHPD急性，慢性投与により変化せず，この前頭前野をヒトにおける前頭葉と類似の部位と考えるならば，服薬による影響は認められなかったといえる．しかしながら前部帯状回皮質や一次運動領野ではHPD急性投与により血流値が低下しており，この変化が臨床的な検査の場合は，前頭葉の血流値を修飾する可能性がある．また，有意な差こそ認められなかったが，前頭前野においてHPD 1.0mg/kgの急性投与後に血流値低下の方向性がうかがわれ，HPDの急性効果として前頭葉の血流値低下が引き起こされる可能性はあると思われる．精神分裂病患者において，抗精神病薬投与後に認められたという基底核部位でのグルコース利用の上昇と左右差の報告は，本研究の尾状核－被殻におけるHPD慢性投与後の脳血流値上昇と同じ方向の所見であり，抗精神病薬の効果と関連した変化の可能性がある．

以上，本研究からは，慢性投与によって抗精神病効果を生じるHPDの作用部位は，大脳皮質よりもむしろ皮質下のDA投射部位にあることが示唆された．今後，より精密な臨床的検討や，動物実験においても^{99m}Tc-HM-PAOや［^{99m}Tc-L, L］-ethyl cyteinate dimer (^{99m}Tc-L, L-ECD)など血流を反映するとされる他の標識物質を用いた所見との比較検討や，クロザピンやスルピリドなどのようDA神経系に選択的な薬剤での検討，6-ヒドロキシドーパミンや覚醒剤投与などを用いた精神疾患モデル動物での検討も必要と思われる．

結　　論

^{125}I-IMPを使ったオートラジオグラフィによる定量的脳血流測定法を用いてHPD急性投与および慢性投与がラット脳血流におよぼす影響と生理学的な変化を検討し以下の結果を得た．

1．HPD急性投与後に大脳皮質部位では前部帯状回皮質，一次運動領野，一次聴覚領野で血流値の低下が認められた．皮質下諸核では手綱核で血流値の上昇が認められた．

2．HPD慢性投与後に大脳皮質部位では血流値の変化は認められず，皮質下諸核では尾状核－被殻，側坐核，手綱核で脳血流値の上昇と黒質緻密層での血流値の低下が認められた．

3．血流値の左右差の比較では，急性投与では対照群の前部帯状回皮質と内側膝状体で右＜左の左右差を認めた．慢性投与ではHPD投与群で尾状核－被殻と側坐核に右＞左，扁桃核と手綱核に右＜左の左右差を認めた．

4．HPD急性，慢性投与ともに，対照群と比べて動脈血平均血圧，動脈血中のpH，酸素濃度，二酸化炭素濃度に変化は認められなかった．

以上より，HPDは黒質線条体系，中脳辺縁系のDA神経系の血流値に影響をあたえるが中脳皮質DA神経系の血流値には影響をあたえない可能性が示された．また，HPD急性投与ではDA神経系に関連しない大脳皮質部位での血流値への影響が認められた．急性，慢性投与ともに手綱核の血流値を変化させたことは，手綱核にDA神経系の関与が強いことが示唆された．

謝　辞

稿を終えるにあたり，御指導と御校閲を賜りました恩師山口成良教授に衷心より謝意を表するとともに，恩師の還暦を祝い，謹んで本論文を捧げます．

また終始直接御指導をいただきました倉知正佳教授（富山医科薬科大学医学部精神神経医学教室）に深謝いたします．研究にあたり御助力と御助言をいただきました久田欣一教授（金沢大学医学部核医学教室），森厚文助教授（金沢大学アイソトープセンター）に厚く御礼申し上げます．また終始御協力をいただきました鈴木道雄医学博士に感謝いたします．

^{125}I-IMPを提供くださいました日本メジフィジックス社に感謝いたします．

本論文の一部は，第10回，11回日本生物学的精神医学会において発表した．

なお，本研究の一部は松原研究奨励金および平成元年度文部省科学研究費補助金総合研究（A）課題番号01304040の援助を受けたもので，付記して謝意を表します．

文　献

1）**Delay, J. & Deniker, P.:** Le traitement des psychoses par une méthode neurologique derivée de l'hibernotherapie. In: Congrès des Médecins Alinistes et Neurologistes de France, Luxembourg, 497-502 (1952).

2）**Carlsson, A. & Lindqvist, M.:** Effects of chlorpromazine and haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. Acta Pharmacol. Toxicol., **20,** 140-144 (1963).

3）**Pletscher, A.:** Pharmacological and biochemical basis of some somatic side effects of psychotropic drugs. Neuropsychopharmacology, Excerpta Medica Int. Cong. Series, **129,** 571-577 (1966).

4）**Ungerstedt, U.:** Stereotaxic mapping of the monoamine pathway in the rat brain. Acta Physiol. Scand. (Suppl.), **367,** 1-29 (1971).

5）**塩谷弥兵衛：**ニューロトランスミッターの基礎．脳の化学的トポグラフィー．Clin. Neurosci., **5,** 522-529 (1987).

6）**Kebabian, J. W. & Calne, D. B.:** Multiple receptors for dopamine. Nature, **277,** 93-96 (1979).

7）**Roth, H. R.:** CNS dopamine autoreceptors: distribution pharmacology, and function. Ann. N. Y. Acad. Sci., **430,** 27-53 (1984).

8）**Seeman, P., Lee, I., Chaw-Wong, M. & Wong, K.:** Antipsychotic drug doses and neuroleptic/ dopamine receptors. Nature, **261,** 717-719 (1976).

9）**Sokoloff, L.:** Relationships between local functional activity, energy metabolism, and blood flow in the central nervous system. Fed. Proc., **40,** 2311-2316 (1981).

10）**Landau, W. M., Freygang, W. H., Rowland, L. P., Sokoloff, L. & Kety, S. S.:** The local circulation of the living brain: Values in the unanesthetized and anesthetized cat. Trans. Am. Neurol. Assoc., **80,** 125-129 (1955).

11）**Winchell, H. S., Baldwin, R. M. & Lin, T. H.:** Development of I-123-labeled amines for brain studies: Localization of I-123 iodophenylalkil amines in rat brain. J. Nucl. Med., **21,** 940-946 (1980).

12）**Winchell, H. S., Horst, W. D., Braun, L., Oldendorf, W. H., Hattner, R. & Parker, H.:** N-Isopropyl-[^{123}I] p-Iodoamphetamine: Single-pass brain uptake and washout; Binding to brain synaptosomes and localization in dog and monkey brain. J. Nucl. Med., **21,** 947-952 (1980).

13）**Lassen, N. A., Henriksen, L., Holm, S., Barry, D. I., Paulson, O. B., Vorstrup, S., Rapin, J., le Poncin-Lafitte, M., Moretti, J. L., Askienazy, S. & Raynaud, C.:** Cerebral blood-flow tomography: Xenon-133 compared with isopropyl--amphetamine-iodine-123: Concise communication. J. Nucl. Med., **24,** 17-21 (1983).

14）**Kuhl, D. E., Barrio, J. R., Huang, S. C., Selin, C., Ackermann, R. F., Lear, I. L., Wu, J. L., Lin, T. H. & Phelps, M. E.:** Quantifying local cerebral blood flow by N-Isopropyl-P-[I-123] Iodoamphetamine (IMP) tomography. J. Nucl. Med., **23,** 196-203 (1982).

15）**Malik, A. B., Kaplan, J. E. & Saba, T.**

M.: Reference sample method for cardiac and regional blood flow determination in the rat. J. Appl. Physiol., **40,** 472-475 (1975).

16) König, J. F. R. & Klippel, R. A.: The Rat Brain. A Stereotaxic Atlas of the Forebrain and Lower Parts of the Brain Stem. 2nd ed., p25-117, Robert E. Krieger Publishing Co. Inc., Huntington, New York, 1967.

17) Zilles, K.: The Cortex of the Rat. A Stereotaxic Atlas. 1st ed., p10-39, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo, 1985.

18) Janssen, P. A. J., Niemegeers, C. J. E., Schellekens, K. H. L., Dresse, A., Lenaerts, F. M., Pinchard, A., Schaper, W. K. A., Van Nueten, J. M. & Verbruggen, F. J. V.: Pimozide, a chemically novel, highly potent and orally long-acting neuroleptic drug. Part I: The comparative pharmacology of pimozide, haloperidol, and chlorpromazine. Arzneim. Forsch., **18,** 261-279 (1968).

19) Contreras, P. C., Quirion, R., Gehlert, D. R., Contreras, M. L. & O'Donohue, T. L.: Autoradiographic distribution of non-dopaminergic binding sites labeled by [^{3}H] haloperidol in rat brain. Neurosci. Lett., **75,** 133-140 (1987).

20) 中井正継: 脳循環の神経性調節. 循環器病研究の進歩, **5,** 61-98 (1984).

21) 鈴木則宏: 脳循環の基礎. 脳血管の特徴. ニューロトランスミッターの面から. Clin. Neurosci., **6,** 716-719 (1988).

22) 佐渡島省三, 井林雪郎, 藤島正敏: 脳循環研究－最近の進歩－. 神経精神薬理, 8, 5-28 (1986).

23) 神田 直: 脳血流を支配する因子は何か. Clin. Neurosci., **6,** 720-722 (1988).

24) Brannan, M. D., Riggs, J. J., Hageman, W. E. & Pruss, T. P.: A comparison of the cardiovascular effects of haloperidol, thioridazine and chlorpromazine HCl. Arch. int. Pharmacodyn., **244,** 48-57 (1980).

25) McCulloch, J., Savaki, H. & Sokoloff, L.: Influence of dopaminergic systems on the lateral habenular nucleus of the rat. Brain Res., **194,** 117-124 (1980).

26) McCulloch, J., Savaki, H. & Sokoloff, L.: Distribution of effects of haloperidol on energy metabolism in the rat brain. Brain Res., **243,** 81-90 (1982).

27) Pizzolato, G., Soncrant, T. T. & Rapoport, S. I.: Haloperidol and cerebral metabolism in the conscious rat: Relation to pharmacokinetics. J. Neurochem., **43,** 724-732 (1984).

28) Kapetanovic, I. M., Sweeney, D. J. & Rapoport, S. I.: Age effects on haloperidol pharmacokinetics in male, Fischer-334 rats. J. Pharmacol. Exp. Ther., **221,** 434-438 (1982).

29) Pizzolato, G., Soncrant, T. T., Larson, D. M. & Rapoport, S. I.: Reduced metabolic response of the rat brain to haloperidol after chronic treatment. Brain Res., **337,** 1-9 (1985).

30) 佐古和廣, 加藤天美, 小畠敬太郎, Diksic, M., Yamamoto, L., 米増祐吉: ^{18}F-fluorodeoxyglucose と ^{14}C-iodoantipyrine を用いた定量的二重標識オートラディオグラフィー. 脳神経, **36,** 649-656 (1984).

31) 隅屋 寿, 松田博史, 関 宏恭, 石田博子, 久田欣一, 森 厚文, 柴 和弘, 池田清延: オートラジオグラフィー法によるラットの脳血流脳代謝同時測定. 核医学, **23,** 167-172 (1986).

32) Mies, G., Niebuhr, I. & Hossman, K. A.: Simultaneous measurement of blood flow and glucose metabolism by autoradiographic techniques. Stroke, **12,** 581-588 (1981).

33) 森 厚文, 柴 和弘, 辻 志郎, 松田博史, 久田欣一: N-Isopropyl-p-(I-125) Iodoamphetamine のラット脳における結合部位および細胞下分布. 核医学, **23,** 1585-1594 (1986).

34) Siggins, G. R.: Electrophysiological role of dopamine in striatum: Excitatory or inhibitory? p143-157. In M. A. Lipton, A. DiMasic & K. F. Killam (eds.), Psychoparmacology: A Generation of Progress, Reven Press, New York, 1978.

35) Theodorou, A., Gommeren, W., Clow, A., Leysen, J., Jenner, P. & Marsden, C. D.: Chronic neuroleptic treatment specifically alters the number of dopamine receptors in rat brain. Life sci., **28,** 1621-1627 (1981).

36) Bunney, B. S.: Antipsychotic drug effects on the electrical activity of dopaminergic neurons. Trends Neurosci., **7,** 212-215 (1984).

37) 刑部 侃, 松田博史, 久田欣一, 稲生暁春, 伊藤雅康: N-isoprophyl-p-[123I] iodoamphetamine (IMP) と Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) による幻聴についての所見.

精神経誌, **90,** 334-358 (1988).

38) Scatton, B.: Differential regional development of tolerance to increase in dopamine turnover upon repeated neuroleptic administration. Eur. J. Pharmacol., **46,** 363-369 (1977).

39) Matsumoto, T., Uchimura, H., Hirano, M., Kin, J. S., Yokoo, H., Shimomura, M., Nakahara, T., Inoue, K. & Oomagari, K.: Differential effects of acute and chronic administration of haloperidol on homovanillic acid levels in discrete dopaminergic areas of rat brain. Eur. J. Pharmacol., **89,** 27-33 (1983).

40) Beckstead, R. M., Domesick, V. B. & Nauta, W. J. H.: Efferent connections of the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat. Brain Res., **175,** 191-217 (1979).

41) Kizer, J. S., Palkovits, M. & Brownstein, M. J.: The projections of the A8, A9 and A10 dopaminergic cell bodies: evidence for a nigral-hypothalamic-median eminence dopaminergic pathway. Brain Res., **108,** 363-370 (1976).

42) Wooten, G. F. & Collins, R. C.: Metabolic effects of unilateral lesion of the substantia nigra. J. Neurosci., **1,** 285-291 (1981).

43) Kozlowski, M. S. & Marshall, J. F.: Plasticity of [^{14}C] 2-deoxy-D-glucose incorporation into neostriatum and related structures in response to dopamine neuron damage and apomorphine replacement. Brain Res., **197,** 167-183 (1980).

44) Glick, S. D., Meibach, R. C., Cox, R. D. & Maayani, S.: Multiple and interrelated functional asymmetries in rat brain. Life Sci., **25,** 395-400 (1979).

45) Ross, D. A., Glick, S. D. & Meibach, R. C.: Sexually dimorphic cerebral asymmetries in 2-deoxy-D-glucose uptake during postnatal development of the rat: correlation with age and relative brain activity. Develop. Brain Res., **3,** 341-347 (1982).

46) Geschwind, N. & Galaburda, A. M.: Cerebral lateralization: biological mechanisms, associations, and pathology: I. A hypothesis and a program for research. Arch. Neurol., **42,** 428-459 (1985).

47) Zimmerberg, B., Glick, S. D. & Jerussi, T. P.: Neurochemical correlate of a spatial preference in rats. Science, **185,** 623-625 (1974).

48) Schneider, L. H., Murphy, R. B. & Coons, E. E.: Lateralization of striatal dopamine (D2) receptors in normal rats. Neurosci. Lett., **33,** 281-284 (1982).

49) Reynolds, G. P.: Increased concentrations and lateral asymmetry of amygdala dopamine in schizophrenia. Nature, **305,** 527-529 (1983).

50) Nilsson, A., Risgerg, J., Joanson, M. & Gustafson, L.: Regional changes of blood flow during haloperidol therapy in patients with paranoid symptoms. Acta Psychiat. Scand. (Suppl.), **64,** 478-479 (1977).

51) Kurachi, M., Suzuki, M., Kawasaki, Y., Kobayashi, K., Shimizu, A. & Yamaguchi, N.: Regional cerebral blood flow in patients with schizophrenic disorders. In R. Takahashi, P. Flor-Henry, J. Gruzelier & S. Niwa (eds.), Cerebral Dynamics, Laterality and Psychopathology, 1st ed., p493-501, Elsevier, Amsterdam-New York-Oxford, 1987.

52) Szechtman, H., Nahmias, C., Garnett, E. S., Firnau, G., Brown, G. M., Kaplan, R. D. & Cleghorn, J. M.: Effect of neuroleptics on altered cerebral glucose metabolism in schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry, **45,** 523-532 (1988).

53) Wik, G., Wiesel, F.-A., Sjögren, I., Blomqvist, G., Greitz, T. & Stone-Elander, S.: Effects of sulpiride and chlorpromazine on regional cerebral glucose metabolism in schizophrenic patients as determined by positron emission tomography. Psychopharmacology, **97,** 309-318 (1989).

54) Buchsbaum, M. S., Wu, J. C., DeLisi, L. E., Holcomb, H. H., Hazlett, E., Cooper-Langston, K. & Kessler, R.: Positron emission tomography studies of basal ganglia and somatosensory cortex neuroleptic drug effects: Differences between normal controls and schizophrenic patients. Biol. Psychiatry, **22,** 479-494 (1987).

Effects of an Antipsychotic Drug on the Local Cerebral Blood Flow in Rats

Yasuhiro Kawasaki, Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med. Soc., **99**, 450—462 (1990)

Key words local cerebral blood flow, N-Isopropyl-P-[^{125}I] Iodo-amphetamine (^{125}I-IMP), autoradiography, haloperidol, dopamine system

Abstract

It is generally accepted that antipsychotic drugs produce therapeutic effects by blocking intracerebral dopamine (DA) receptors, but the mechanism of pharmacological and clinical effects have not yet been understood. The effects of acute intravenous (60 min, 0.1 mg/kg and 1.0 mg/kg) or chronic subcutaneous (28 day, 0.1 mg/kg/day and 1.0 mg/kg/day) haloperidol (HPD) administration on the local cerebral blood flow (LCBF, accumulation of ^{125}I-IMP) in 41 regions of the rat brain, were measured by means of the quantitative autoradiographic N-Isopropyl-P[^{125}I] Iodo-amphetamine (^{125}I-IMP) technique. As a result, after acute HPD administration, the LCBFs decreased in the anterior cingulate cortex, the primary motor cortex and the primary auditory cortex, and increased in the n. habenula. Chronic HPD administration reduced LCBF in the pars compacta of substantia nigra, and increased LCBFs in the n. caudatus-putamen, n. accumbens and n. habenula. No change of LCBF was observed in any cortical region after chronic HPD administration. The results in the acute studies, did not correspond to the distribution of the DA neurous. Therefore, it was estimated that HPD has other effects than the anti-dopaminergic effect. In the chronic studies, the obvious LCBF changes were observed within the nigrostriatal and mesolimbic DA systems, while the mesocortical DA system did not have any LCBF change. These findings suggest that possible sites for the antipsychotic actions after chronic administration may be located in the subcortical regions receiving the dopaminergic projections, rather than in the cortical regions. Differences in LCBF between left and right sides (lateral asymmetry) were observed in the n. caudatus-putamen (Rt.>Lt.), n. accumbens (Rt.>Lt.) and the amygdala (Rt.<Lt.) after chronic administration. The issues of lateral asymmetry in the rat brain require further investigation.