

Adenosine 作動性薬剤による恐怖発作発現およびその抑制機序

兼 子 直* 岡 田 元 宏*
水 野 和 久* 扇 谷 一 朗*
千 葉 丈 司* 時 永 昇*

抄録：Adenosine (AD) 受容体 (R) 非特異的阻害薬 (ant) caffeine (CF) の恐怖発作 (PA) 誘発作用, 及び carbamazepine (CBZ) の PA 抑制効果機序解明のため microdialysis を用い, 線条体 dopamine (DA) 遊離に対する A 1-R, A 2-R の効果を検討し, 続いて CF, CBZ 両剤の AD-R に対する効果を詳細に検討した. 非特異的 AD-R 作動薬 (ago) AD (50 μ M), 選択的 A 1-R-ago CCPA (1 μ M) は DA 遊離を抑制し, 非特異的 AD-R-ant CF (100 μ M), 選択的 A 1-R-ant CPT (50 μ M) は DA 遊離を増加した. しかし, A 2-R-ago DPMA (5 μ M), A 2 a-R-ago CGS 21680 (10 μ M), A 2-R-ant DMPX (10 μ M) は DA 遊離に効果を示さなかった. 一方, CPT pretreatment 群では, AD, DPMA は DA 遊離を増加, CF, DMPX は減少, CGS 21680 は効果を示さなかった. CBZ (100 μ M) は DA 遊離を単独, CPT pretreatment の両群で増加した. A 1-R 機能亢進は DA 遊離を抑制し, 逆に A 1-R 機能抑制の環境下で A 2-R 機能亢進は DA 遊離を増加した. A 2 a-R-ago の CGS 21680 は遊離を変化しなかったことから, A 2 b-R 機能亢進, あるいは A 2 a-R と A 2 b-R 両受容体機能亢進が DA 遊離を増加するものと考えられる. 以上より CF は A 1/A 2 (A 2 b)-R-ant, CBZ は A 1-R-ant, A 2 (A 2 b)-R-ago である可能性が示唆された. CF は PA を誘発, CBZ は PA を抑制することから, A 2-R (A 2 b-R) 機能抑制が PA 誘発, A 2-R (A 2 b-R) 機能亢進が PA 抑制に関与する可能性が示唆された.

精神薬療基金研究年報 第27集：88～94, 1996

Key words : adenosine, carbamazepine, panic disorder, dopamine, microdialysis

緒 言

恐怖性障害 (PD) に対する monoamine oxidase inhibitor (MAOI)⁹⁾ 及び 3 環系抗うつ薬 (TCA)¹⁶⁾, また alprazolam (APZ)²⁾ などの高力価 benzodiazepine の有用性は臨床で確認されている. しかし, TCA は効果発現に数週間を必要とし, 治療初期段階の恐怖発作 (PA) が抑制困難なことがあり, dropped out がしばしば問題となる.

APZ は TCA に比し効果発現は早期であるものの, APZ 投与量の減量時, あるいは中断時に生ずる離脱症状の発生率が高く, carbamazepine (CBZ) などの他の薬剤の併用投与を必要とすることがしばしば経験される⁶⁾. PD に対する TCA, APZ 投与は有用な治療法ではあるが, 臨床的には必ずしも問題がないとは言えない.

PD あるいは PA 発生機序が生化学的に多くの研究者により検討され, serotonin (5-HT)²⁰⁾, cholecys-

* 弘前大学医学部神経精神医学教室；〒036 弘前市在府町 5

* Department of Neuropsychiatry, Hirosaki University, School of Medicine, Zaiu-cho 5, Hirosaki 036, Japan.

tokinin (CCK)¹³⁾, adenosine (AD)¹⁾ 仮説などが提唱されている。しかし、現在のところ、これらの仮説のみではPDの生化学的な病態の理解および治療理論を確立することは困難である。5-HT 仮説では、chlorimipramine (CMI) などのTCAは5-HT再取り込み阻害効果を有するが、5-HT-R 作動薬の, meta-chlorophenylpiperazine (m-CPP)⁷⁾ はPAを誘発する。CCKはPAを誘発する⁴⁾ もののCCK-R 阻害薬のPAに対する効果は明確ではなく、しかも外来性に投与されたCCKの中枢神経内の薬理活性発現が未だに確認されていない¹³⁾。AD仮説に関しては、非特異的AD-R 阻害薬であるcaffeine (CF) のPA誘発作用は報告されている¹⁾。しかし、逆にAD-R 作動薬のPAに対する効果は検討されていない。一方、CBZのPA抑制作用を有する可能性が報告されているが⁵⁾¹¹⁾¹⁷⁾¹⁸⁾、CBZのAD-R結合能の詳細は未だ明確されていない。

Neuromodulatorあるいはneurotransmitterとして認知されているADの機能亢進が抗てんかん作用、鎮痛効果、鎮静効果など様々な臨床効果を有することが確認されているが、AD仮説に従って開発された治療薬剤は実用されていない。その最大の原因として、各AD-R sub-typeの機能が詳細に検討されておらず、未だ不明瞭な点が数多くあることが上げられる。A1-Rは抑制性機能を有することは知られているが、A2-Rはその興奮性機能が示唆されているものの、古典的神経伝達物質遊離に対する効果は各報告により異なっている³⁾¹⁰⁾²²⁾。

本報告では、microdialysisを用いたdopamine (DA) 遊離量を指標にしたA1-R, A2-R機能分類を試み、続いてCBZ, CF両剤のAD-R sub-typeに対する効果を比較検討し、CBZ, CFのAD-Rに対する効果と、PAに対する効果の関連性の検討を試みた。

方 法

1. *In vivo* microdialysis system

体重250~300gの雄性Wistar系ラットの線条体(A=0.2mm, L=3.0mm, V=-3.4mm from bregma)に、ジエチルエーテル麻酔下でI-type透明プローベ(0.22mm diameter, 3mm expose membrane, Eicom)を挿入した。プローベ挿入24~36時間後、2ml/minの流量で透析液灌流を開始し、

細胞外DAを回収した。Na⁺(145.0mM), K⁺(2.7mM), Ca²⁺(1.2mM), Mg²⁺(1.0mM), ascorbate (0.2mM)を含み、リン酸バッファー(10.0mM)及びTrisバッファー(1.1mM)にてpH7.40に調整した修正リンゲル液を透析液として用いた。透析液は20min間隔で回収し、ECD-HPLCを用いて細胞外DA濃度を測定した¹⁵⁾。

2. ECD-HPLC system

HPLC systemには、ポンプVMD-501(Yanagimoto)を、検出器にはECD-100(EICOM)を用いた。電極はgraphite carbon電極(EC-100, EICOM), 参照電極Ag/AgClを用い、過電圧は750mVに設定した。分析カラムはSuperspher RP-18(75mm×4mm, 粒子径4μm, Cica-Merck)を用い、カラム温度は18°Cに設定した。移動層には15%メタノール, 200mg/L sodium octansulfonate, 0.1mM EDTA-2Naを含んだ0.05M citrate/0.015M sodium acetate bufferをpH3.2に調整したものをを用いた¹⁵⁾。

3. Chemical agents

非特異的AD-R作動薬AD(50μM), 非特異的阻害薬CF(100μM), 選択的A1-R作動薬2-Chloro-N6-cyclopentyladenosine (CCPA: 1μM), 選択的阻害薬8-cyclopentyl-1,3-dimethylxanthine (CPT: 50μM), A2-R選択的作動薬N6-[2-(3,5-dimethoxyphenyl)-2-(methylphenyl)ethyl]-adenosine (DPMA or PD125944: 5μM), 選択的阻害薬3,7-dimethyl-1-propargylxanthine (DMPX: 10μM), そしてA2受容体sub-typeのA2a-R選択的作動薬2-[4-(2-carboxyethyl)-phenethylamino]-5'-N-ethylcarboxamide-adenosine (CGS21680: 10μM), CBZ(100μM)を透析液に溶解し灌流した。

4. Study design

4回の測定値の平均値を標準偏差で割ったものをCV値として、CV<5%を確認後(control), 各薬剤を含有した透析液の灌流を開始した。

実験1) AD-R作動薬, 阻害薬のラット線条体DA遊離に対する効果の検討

CV<5%を確認後, 120min間, 各薬剤を単独で灌流し, AD-Rのラット線条体DA遊離に対する効果を検討した。

実験2) A1-R機能阻害環境下におけるAD受容

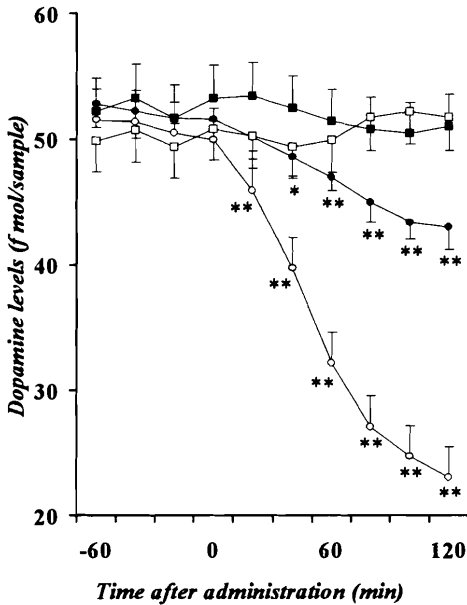


Fig. 1 Effects of adenosine receptor agonists on striatal dopamine release.

Extracellular striatal dopamine (DA) was measured in striatal perfusates for 60 min during pre-drug period (control), and for 120 min after 50 μ M of adenosine (AD), endogenous nonselective adenosine receptor agonist (closed circles), 1 μ M of 2-Chloro-N6-cyclo-pentyladenosine (CCPA), selective adenosine A1 receptor agonist (opened circles), 10 μ M of 2-4[(2-carboxyethyl)phenethylamino]-5'-N-ethylcarboxamide adenosine (CGS21680), selective adenosine A2a receptor agonist (closed squares) and 5 μ M of N6-[2-(3,5-dimethoxyphenyl)-2-(methylphenyl)ethyl]adenosine (DPMA or KD125944), selective adenosine A2 receptor agonist (opened squares) perfusions. Ordinate indicates extracellular DA levels (f mol/sample) of mean \pm S.E.M (N=6) and abscissa shows time in minutes. Comparisons were made between mean values obtained before and after adenosine receptor agonists perfusion (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$) by repeated measurements one-way analysis of variance (ANOVA) with randomized blocked design test and Dunnett's multiple comparison test). The levels of striatal dopamine release were significantly ($p < 0.01$) decreased by perfusion including AD and CCPA, while CGS21680 and DPMA did not affect striatal dopamine release.

体作動薬, 阻害薬のラット線条体 DA 遊離に対する効果の検討

CPT (50 μ M) を灌流し, CV < 5% を確認 (con-

trol) 後, 各薬剤を 120 min 灌流した。A 1-R 機能阻害環境下での AD-R のラット線条体 DA 遊離に対する効果を検討した。

5. 統計解析

統計解析には, repeated measurements analysis of variance (ANOVA) with randomized blocked design を用い, 各薬剤による DA 遊離に対する効果の有無を確認し, $p < 0.05$ の場合, Dunnett's multiple comparison test を用い薬剤による変動の増減を解析した。 $p < 0.05$ を統計学的有意に増加あるいは減少したと判定した。

結 果

実験 1.

AD-R 作動薬のラット線条体 DA 遊離に対する効果 (Fig. 1)

非特異的 AD-R 作動薬の AD (50 μ M) 及び選択的 A 1-R 作動薬 CCPA (1 μ M) は有意 ($p < 0.01$) に DA 遊離を抑制した。しかし, 選択的 A 2-R 作動薬 DPMA (5 μ M), 選択的 A 2a-R 作動薬 CGS 21680 (10 μ M) は DA 遊離に効果を示さなかった。

AD-R 阻害薬及び CBZ のラット線条体 DA 遊離に対する効果 (Fig. 2)

非特異的 AD-R 阻害薬 CF (100 μ M) 及び選択的 A 1-R 阻害薬 CPT (50 μ M) は有意 ($p < 0.01$) に DA 遊離を抑制した。しかし選択的 A 2-R 阻害薬 DMPX (10 μ M) は DA 遊離に効果を示さなかった。すなわち A 1-R に親和性を有する薬剤は DA 遊離に影響しうるが, A 1-R に親和性を有さず A 2-R へのみ親和性を有する物質は DA 遊離に影響しなかった。

CBZ (100 μ M) は有意 ($p < 0.01$) に DA 遊離を亢進した。

実験 2.

A 1-R 機能抑制環境下における, AD-R 作動薬のラット線条体 DA 遊離に対する効果 (Fig. 3)

選択的 A 1-R 阻害薬 CPT (50 μ M) による A 1-R 機能的抑制環境下では, 非特異的 AD-R 作動薬の AD (50 μ M) 及び選択的 A 2-R 作動薬 DPMA (5 mM) は有意 ($p < 0.01$) に DA 遊離を亢進したが, 選択的 A 2a-R 作動薬 CGS 21680 (10 μ M) は DA 遊離に効果を示さなかった。

A 1-R 機能抑制環境下における, AD-R 阻害薬

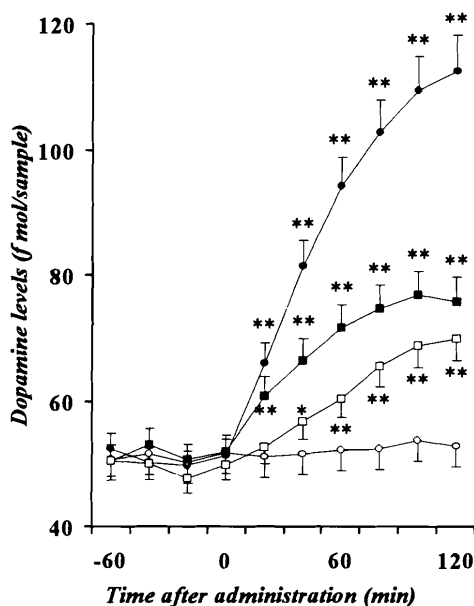


Fig. 2 Effects of adenosine receptor antagonists and carbamazepine on striatal dopamine release. Extracellular striatal dopamine (DA) was measured in striatal perfusates for 60 min during pre-drug period (control), and for 120 min after 50 μ M of 8-cyclopentyl-1, 3-dimethylxanthine (CPT), selective adenosine A1 receptor antagonist (opened circles), 100 μ M of caffeine (CF), non-selective adenosine receptor antagonist (closed squares) and 100 μ M of carbamazepine (CBZ: opened squares) perfusions. Ordinate indicates extracellular DA levels (f mol/sample) of mean \pm S.E.M (N=6) and abscissa shows time in minutes. Comparisons were made between mean values obtained before and after adenosine receptor antagonists or CBZ perfusion (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ by repeated measurements one-way analysis of variance (ANOVA) with randomized blocked design test and Dunnett's multiple comparison test).

The levels of striatal dopamine release were significantly ($p < 0.01$) decreased by perfusion including CPT, CF and CBZ, while DMPX did not affect striatal dopamine release.

及びCBZのラット線条体DA遊離に対する効果 (Fig. 4)

非特異的AD-R阻害薬CF (100 μ M) 及び選択的A2-R阻害薬DMPX (10 μ M) は有意 ($p < 0.01$) にDA遊離を抑制した。すなわち、A1-R機能阻害環境下では、A2-R機能亢進はDA遊離を増加した。

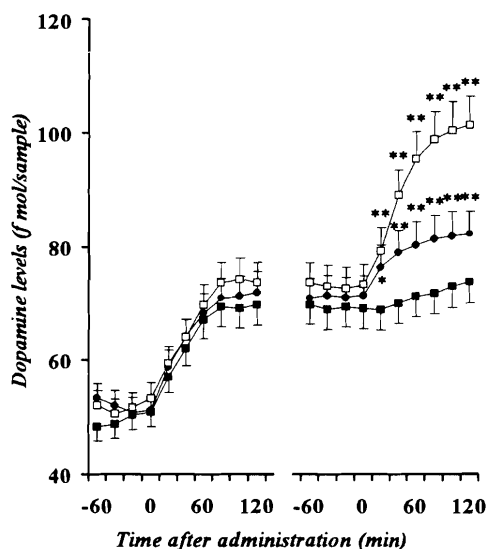


Fig. 3 Interaction between adenosine A1 antagonist and adenosine receptor agonists on striatal dopamine release.

Extracellular striatal levels of dopamine (DA) were measured in perfusate for 60 min before 8-cyclopentyl-1,3-dimethylxanthine (CPT), selective adenosine A1 receptor antagonist perfusion, for 120 min after 50 μ M of CPT perfusion (control) and for 120 after CPT plus adenosine receptor agonists, such as 50 μ M of adenosine (AD), endogenous non-selective adenosine receptor agonist (closed circles), 10 μ M of 2-[4-(2-carboxyethyl)phenethylamino]-5'-N-ethylcarboxamide-adenosine (CGS21680), selective adenosine A2a receptor agonist (closed squares) or 5 μ M of N6-[2-(3,5-dimethoxyphenyl)-2-(methylphenyl)ethyl] adenosine (DPMA or PD125944), selective adenosine A2 receptor agonist (opened squares) perfusions. Ordinate indicates extracellular DA levels (f mol/sample) of mean \pm S.E.M (N=6) and abscissa shows time in minutes. Comparisons were made between mean values of control and those obtained after adenosine receptor agonists perfusion (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ by repeated measurements one-way analysis of variance (ANOVA) with randomized blocked design test and Dunnett's multiple comparison test). Fifty μ M CPT significantly ($p < 0.01$) increased DA release. CPT plus AD as well as CPT plus DPMA significantly ($p < 0.01$) increased striatal DA release, while CPT plus CGS21680 did not affect striatal DA release.

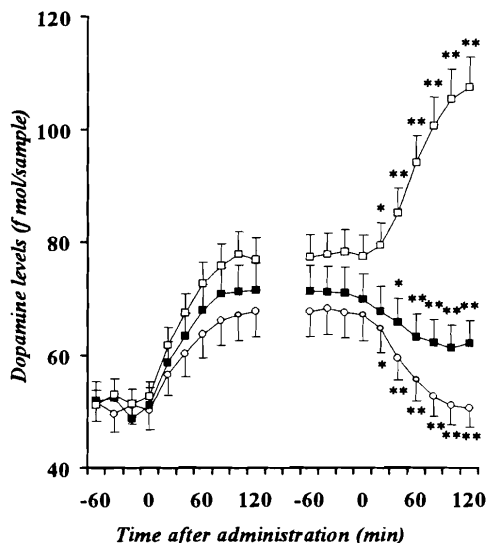


Fig. 4 Interaction between adenosine A1 antagonist and adenosine receptor antagonists or carbamazepine on striatal dopamine release. Extracellular striatal levels of dopamine (DA) were measured in perfusate for 60 min before 8-cyclopentyl-1, 3-dimethylxanthine (CPT), selective adenosine A1 receptor antagonist perfusion, for 120 min after 50 μ M of CPT perfusion (control), and for 120 after CPT plus 10 μ M of 3,7-dimethyl-1-propargylxanthine (DMPX), selective adenosine A2 receptor antagonist (opened circles), 100 μ M of caffeine (CF), non-selective adenosine receptor antagonist (closed squares) and 100 μ M of carbamazepine (CBZ: opened squares) perfusions. Ordinate indicates extracellular dopamine levels (f mol/sample) of mean \pm S.E.M (N=6) and abscissa shows time in minutes. Comparisons were made between mean values of control and those obtained after adenosine receptor antagonists or CBZ perfusion (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ by repeated measurements one-way analysis of variance (ANOVA) with randomized blocked design test and Dunnett's multiple comparison test). Fifty μ M CPT significantly ($p < 0.01$) increased DA release. CPT plus CF as well as DMPX significantly ($p < 0.01$) decreased striatal DA release, while CPT plus CBZ significantly ($p < 0.01$) increased striatal DA release.

CBZ (100 μ M) は有意 ($p < 0.01$) に DA 遊離を亢進した。

考 察

本実験結果は、AD-R 各 sub-type の DA 遊離に対する機能を明らかにしている。即ち A1-R 機能亢進は DA 遊離を抑制し、逆に A1-R 機能抑制は DA 遊離を亢進する。これらの実験結果は過去の報告と一致する²²⁾。この A1-R 機能亢進による DA 遊離減少の機序として、adenylate cyclase 活性抑制¹⁴⁾²¹⁾、K⁺ チャンネルの開口促進⁸⁾、N-type Ca²⁺ チャンネル抑制¹²⁾ などの作用が報告されている。

一方、A1-R 機能存在下では A2-R 機能は発現されないが、A1-R 機能抑制環境下では A2-R 機能亢進は DA 遊離亢進し、A2-R 機能抑制は DA 遊離を抑制する。また、CGS 21680 は A1-R 機能抑制環境下でも DA 遊離に効果を示さなかったことから、A2a-R のみの機能亢進は DA 遊離に効果を示し得ず、A2b-R の機能亢進、あるいは A2a-R と A2b-R 両受容体の機能亢進により DA 遊離が亢進される可能性がある。A2-R 機能亢進は、A1-R とは逆に adenylate cyclase 活性を亢進し¹⁴⁾²¹⁾、神経伝達物質の遊離増加機能が示唆されていたが、5'-N-ethylcarboxamido-adenosine (NECA) など A1/A2 に対して比較的選択性の低い作動薬と選択的な A1-R 作動薬との比較を行った実験が主であり、A2-R の機能は十分には証明されていなかった³⁾。今回の実験結果から、NECA などの非選択的 AD-R 作動薬では A1-R 機能亢進効果により A2-R 機能亢進作用は確認不能となる可能性があり、A2-R 機能の確認において、非選択的 AD-R 作動薬と選択的 A1-R 作動薬の比較検討は適切とは言えないと考えられる。また、CGS 21680 は DA 遊離に対する効果が *in vitro* 実験条件下で検討されてきたが¹⁰⁾、我々の今回の実験結果と一致する。A2a-R に対する選択的作動薬は CGS 21680、選択的阻害薬は ZM 241385、CP 66713、KF 17837 など数多く開発されているものの、A2b-R に対する選択的な薬剤は、作動薬、阻害薬ともに開発されていない¹⁹⁾。A2b-R の機能解明には、A2b-R に対して選択的な機能を有した作動薬、阻害薬の開発を待たねばならない。

AD-R 非特異的阻害薬の CF はそれ自身では DA 遊離を亢進し、A1-R 機能抑制環境下では DA 遊離を抑制したことから、A1/A2-R 阻害効果を有し、加えて A1-R 抑制効果が A2-R 抑制機能よりも強力

であると推察される。一方、CBZはDA遊離を亢進し、A1-R機能抑制環境下でもDA遊離を亢進したことから、CBZのDA遊離亢進効果にA1-R機能抑制、A2あるいはA2b-R機能亢進効果を有する可能性が示唆される。

CFはPD患者のPA誘発効果を有し、逆に健常者に対する効果は軽微であることが報告されている。Uhde (1988)はPlacebo-controlled studyで、CBZによりPA頻度が減少したいわゆる有効例が40% (4/10)、無効例が10% (1/10)、増悪例が50% (5/10)であり、CBZはPDに対して有効であるとは言い難いと報告している¹⁰⁾。しかし、このCBZによりPA頻度が増悪した群の中にはplacebo投与期間、2週間でPAが認められなかった症例が3例含まれていることから、必ずしもこの結果がCBZはPA抑制効果を有しないと断言できるものではない。さらに、この報告の中で全般改善度は71%が軽度改善以上であり、その他の症例報告では総計63% (24/38)の有効率が報告⁵⁾¹¹⁾¹⁷⁾されている。加えて、APZの離脱症状に対するCBZの有効性を考慮すると、今後、CBZのPDに対する効果を二重盲検法によりさらに詳細に検討する必要がある。

CBZとCFのAD-Rに対する効果は、両剤ともにA1-Rに対しては阻害効果を有するが、A2-Rには逆の効果を示した。即ち、PA誘発作用を有するCFはA2-RあるいはA2b-R阻害効果を有し、PA抑制効果を有する可能性のあるCBZがA2-RあるいはA2b-R作動性効果を有する可能性が示唆された。かかる結果は、A2-R (A2b-R)阻害効果はPA誘発triggerとなりうる可能性があり、逆にA2-R (A2b-R)作動性効果はPA抑制に関与する可能性を示唆する。

文 献

- 1) Apfeldorf WJ, Shear MK. Caffeine potentiation of taste in panic-disorder patients. *Biol. Psychiatry*, 1993; 33: 217~219.
- 2) Ballenger JC, Burrows GD, Dupont RL, Lesser IM, Noyes R, Pecknold JC, Rifkin A, Swinson RP. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: Results from a multicenter trial. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1988; 45: 413~422.
- 3) Barrao RA, Stefano GB. Pharmacological evidence for the modulation of monoamine release by adenosine in the invertebrate nervous system. *J. Neurochem*, 1990; 54: 2002~2006.
- 4) De Montigny C. Cholecystokinin tetrapeptide induces panic like attacks in healthy volunteers. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1989; 46: 511~517.
- 5) Edlund MJ, Swann AC, Clothier J. Patients with panic attacks and abnormal EEG results. *Am. J. Psychiatry*, 1987; 144: 508~509.
- 6) Ehud K, Uhde TW, Post RM. Preliminary evidence for the utility of carbamazepine in alprazolam withdrawal. *Am. J. Psychiatry*, 1986; 143: 235~236.
- 7) Ehud K, Joseph Z, Marilla FG, Dennis LM, Thomas WU. Anxiogenic effects on m-CCP in patients with panic disorder. Comparison to caffeine's anxiogenic effects. *Biol. Psychiatry*, 1991; 30: 973~984.
- 8) Fredholm BB, Dunwiddie TV. How does adenosine inhibit transmitter release? *TIPS*. 1988; 9: 130~134.
- 9) Klein DF. Delineation of two drug responsive syndromes. *Psychopharmacologia*, 1964; 5: 397~408.
- 10) Lupica CR, Cass WA, Zahniser NR, Dunwiddie TV. Effects of the selective adenosine A2 receptor agonist CGS21680 on *in vitro* electrophysiology, cAMP formation and dopamine release in rat hippocampus and striatum. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1990; 252: 1134~1141.
- 11) McNamara ME, Fogel BS. Antionvulsant-responsive panic attacks with temporal lobe EEG abnormalities. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci*, 1990; 1: 193~196.
- 12) Mogul DJ, Adams ME, Fox AP. Differential activation of adenosine receptors decreases N-type but potentiates P-type Ca²⁺ current in hippocampal CA3 neurons. *Neuron*, 1993; 10: 327~334.
- 13) Nutt D, Lawson C. Panic attacks: A neurochemical overview of models and mechanisms. *Br. J. Psychiatry*, 1992; 160: 165~178.
- 14) Phillis JA, ane Barraco RA. Adenosine, adenylate cyclase, and transmitter release, in *Advances in Cyclic Nucleotide and Protein Phosphorylation Reseach* (Cooper DMF and Seamon KB eds), pp. 243~257, Raven Press, New York, 1985.
- 15) Okada M, Kaneko S, Hirano T, Mizuno K,

- Kondo T, Otani K, Fukushima Y. Effects of zonisamide on dopaminergic system. *Epi. Res.* 1995; (in press).
- 16) Sargents W, Dally P. Treatment of anxiety states by antidepressant drug. *Br. Med. J.*, 1962; i: 6~9.
- 17) Tondo L, Burrai C, Scamonatti L, Tocca FF, Poddighe A, Minnai G, Tundo A, Floris G. Carbamazepine in panic disorder. *Am. J. psychiatry*, 1989; 146: 558~559.
- 18) Uhde TW, Stein MB, Post RM. Lack of efficacy of carbamazepine in the treatment of panic disorder. *Am. J. Psychiatry*, 1988; 145: 1104~1109.
- 19) Watson S, Girdlestone D. Adenosine receptors., TiPS receptor & ion channel nomenclature supplement, 1995; 6: 7~8.
- 20) Westenberg HGM, Den Boer JA. Serotonin function in panic disorder: effect of L-5-hydroxytryptophan in patients and controls. *Psychopharmacology*, 1989; 98: 283~285.
- 21) Williams M. Mammalian central adenosine receptors, in *Handbook of Neurochemistry* second edition Vol 6 (Lajtha A ed), pp. 1~26. Plenum Press, New York and London, 1984.
- 22) Zetterstrom T, Fillens M. Adenosine agonist can both inhibit and enhance *in vivo* striatal dopamine release. *Eur. J. Pharmacol*, 1990; 180: 137~143.

ABSTRACT

The involvement of adenosinergic function in panic disorder.

Sunao Kaneko*, Motohiro Okada*, Kazuhisa Mizuno*, Ichiro Ogiya*, Takeshi Chiba* and Noboru Tokinaga*.

*Department of Neuropsychiatry, Hirosaki University, School of Medicine, Zaifucho 5, Hirosaki 036, Japan.

To study the mechanisms of caffeine's stimulatory effects as well as carbamazepine's inhibitory effects on panic attack, the effects of both compounds on adenosine receptor sub-types were determined by *in vivo* microdialysis preparation. Endogenous non-selective adenosine receptor agonist, adenosine (50 μ M), and selective adenosine A1 receptor agonist, 2-Chloro-N6-cyclopentyladenosine (CCPA: 1 μ M) significantly decreased striatal dopamine release, while selective adenosine A1 receptor antagonist, 8-cyclopentyl-1,3-dimethylxanthine (CPT: 50 μ M), caffeine (100 μ M) and carbamazepine (100 μ M) significantly increased striatal dopamine release. Selective adenosine A2a receptor agonist, 2-[4-(2-carboxyethyl)phenethylamino]-5'-N-ethylcarboxamide adenosine (CGS21680: 10 μ M), selective adenosine A2 receptor agonist, N6-[2-(3,5-dimethoxyphenyl)-2-(methylphenyl)ethyl]adenosine (DPMA or PD125944: 5 μ M) and selective adenosine A2 receptor antagonist, 3,7-dimethyl-1-propargylxanthine (DMPX: 10 μ M) did not affect striatal dopamine release. Under the condition of inhibition of adenosine A1 receptor function by CPT (50 μ M), adenosine (50 μ M), DPMA (5 μ M) and carbamazepine (100 μ M) significantly increased striatal dopamine release, however caffeine (100 μ M) as well as DMPX (10 μ M) significantly decreased striatal dopamine release and CGS21680 (10 μ M) did not affect striatal dopamine release. These results suggest that stimulation of adenosine A1 receptor function reduces dopamine release, and stimulation of adenosine A2 (or A2b) receptor function with inhibition of adenosine A1 receptor function elevates dopamine release. Thus, caffeine is the antagonist of both adenosine A1 and A2 receptors, and carbamazepine is the antagonist of adenosine A1 receptor as well as the agonist of adenosine A2 (or A2b) receptor. These functions of caffeine and carbamazepine justify the notion that adenosine A2 (A2b) receptor is involved in the mechanisms of panic attack.

(*Ann. Rep. Pharmacopsychiat. Res. Found.* 1996, 27: 88~94)