

＝説 説＝

神経系の情報受容機構 — 脳の受容体 —

難 波 経 篤

生体は、それを取りまく環境からさまざまな刺激（情報）を受け入れ、これらを適切に処理し、かつ反応しながら生命の維持と発達をはかっている。外界からの刺激を受け入れるものが受容器すなわち感覚器であり、反応を実現するものが効果器、すなわち筋肉や分泌腺である。そして受容器と効果器の間において、両者を機能的に連絡して効果器に適切な反応を発現させるものが神経系である。

一方、生体は外部環境の変化のみならず身体の内部環境の変化に対しても適切に反応・処理して、身体の内部環境を一定に保つ働き、すなわちホメオスタシスを維持することによって生命を維持している。生体のホメオスタシスを維持する働きをしているのは神経系と内分泌系である。神経系はその末端から神経伝達物質を放出し、また内分泌器官はホルモンを分泌するが、これらの物質を受容し、その情報を細胞に伝えたり、あるいはこれらの物質の細胞内移行を促進する構造物—レセプター-receptor（受容体）—の存在が近年明らかにされてきた。神経伝達物質とホルモンは、それぞれ神経系と内分泌系における情報伝達物質であるが、これまでの研究ではこれら両物質の情報伝達機構は同じような方法で行われており、明確な相違は認められていない。

ここ数年における分子レベルでの実験技術の向上と、標識アイソトープ技術の発達により、これまで概念として考えられていたレセプターが実体として捉えられるようになり、特に神経系の最高中枢である脳のレセプターをとりまく研究は著しい進展をとげてきた。脳

内には、神経伝達物質からホルモンおよび神経ペプチドにいたる数多くの生理活性物質とよばれるものが存在しているが、これらの活性物質が目的とする細胞に作用して、その働きを現わすには、まず第1に活性物質がレセプターに結合するための特異的な識別機構の存在が必要である。第2の機構として、活性物質の持つ情報の変換機構が細胞になくてはならない。この場合、レセプターと結合して存在している細胞の膜酵素が重要な役割を果たしており、アデニル酸シクラーゼ（A-cyclase）がATPからcyclicAMPを形成する過程がこの変換過程のモデルとしてとりあげられている。3番目の機構として、変換された情報が細胞内の各酵素系に働くなどして、最終的に細胞内での代謝系などに働きかけて種々の生理的な応答を引き起こす過程がなくてはならない。

ここ20年ほどの分子生物学の目覚ましい進展は、生体を構成する大部分の器官・臓器の生理学的あるいは生化学的な解明を分子レベルで行うのに大いに貢献してきた。ところが脳の機能に関しては例外で、その大部分は未だ憶測の域を出ておらず、生体で残された最後の砦といわれている。その最大の理由は血液・脳関門と呼ばれるものの存在である。血液・脳関門は脳にとって不要・有害な物質が脳の実質組織内に取り込まれないようにする機構で、このことは脳を保持し、その機能を恒常に維持するためには極めて重要な機構である。しかし反面、この機構の存在は脳の機能を解明するには大きな障壁になり、in situでの研究は行えず、もっぱらin vitroあるいはin vivoでの研究を余儀なく

されている。このように制約された条件の下で、in situでの脳の機能を理解するために種々のアプローチが試みられているが、その一つとして脳のレセプターに関わる研究が注目されており、脳の機能を理解する上で、現在ではレセプターを抜きにしては考えられなくなっている。

本稿では、まずレセプターとはどのようなものかについて紹介し、次に脳内レセプターの代表である神経伝達物質のレセプターのうち、アセチルコリンレセプターとアドレナリンレセプターについて最近の知見を紹介する。脳内には他にドーパミンレセプターやセロトニンレセプター、オピオイドレセプター、GABAレセプターをはじめ、種々のホルモンレセプターの存在が知られているが、これらについては他の総説などを参考にされたい。

1. レセプター研究の歴史とレセプターの概念

1) レセプター研究の歴史

レセプター (receptor ; 受容体) とは、もともと薬物が作用を発揮するために細胞に備えられた仮説的な構造物として、Langley¹⁾によって提唱されたのが始まりであるといわれている。Langleyは猫の唾液腺へのアトロピンおよびピロカルピンの作用が相互に共通の特定物質に親和性をもって結合すると考えた。

これは今から100年ほど前のことであるが、その後、主として薬物の作用を説明するのに便利であるという理由から、漠然とした意味でレセプターという言葉が用いられてきた。

1970年以降、レセプターの研究は急速な進歩をとげてきた。これには

- ①レセプターに高い親和性を持ち、比放射能の高い結合物質 (リガンド) の合成が可能になった。
- ②このリガンドを用いて、特定のレセプターと可逆的あるいは不可逆的に標識することが可能になった。
- ③レセプターに特異的に結合する阻害剤が開発された。

- ④レセプター結合の実験方法がほぼ確立された。
- ⑤得られたデータの解析方法にコンピュータの利用が可能になった。

ことなどがあげられる。これにより、レセプターの細分類や、レセプターの分離精製、レセプターとリガンドとの結合様式や結合部位数の検討はもちろん、レセプターの細胞内局在や活性化機構、代謝回転をはじめ、レセプター以降の情報伝達機構などについても活発な研究がなされるようになった。

現在、レセプターの研究方法として最も広く利用されているのは放射性リガンドを用いたRRA (レセプター結合実験 ; receptor binding study) である。RRAの原理は、基本的にはBersonとYalowによって開発されたRIA (放射免疫測定法 ; radio immunoassay) と同様で、アイソトープで標識したリガンドと非標識リガンドとが競合してレセプターと反応する事実に基づいた測定法である。いま一つの方法には、オートラジオグラフィ法がある。この方法はレセプターの分布 (局在) 部位の研究や、酵素組織化学的手法と組み合わせる場合に優れた方法である。

レセプターの研究方法の確立と発展に伴い、従来はリガンドの発見が先にあり、そのリガンドの情報伝達機構としてレセプターの研究が行われていたが、逆に、先にレセプターの発見があり、このレセプターを介する新たな生理活性物質を見つけることも可能になった。この応用が最も見事になされたのが内因性モルヒネ様ペプチド-エンケファリン、エンドルフィンの発見である。

レセプターについての知識を得ることは、神経伝達物質やホルモンの作用機構を解明するのに重要な手掛りを与えてくれるばかりでなく、未解明な部分が極めて多い脳の機能解明への手掛りを与えてくれることも期待できる。さらに、臨床的にもいろいろな疾患の病態生理の解明にも役立っており、また治療薬の開発にも応用されており、今後ますます重要性が高まるものと考えられる。

2) レセプター概念

生体のホメオスターシスは神経系と内分泌系という2大調節系によって維持されているが、最近では両調節系とも、①化学物質によって情報伝達が行われること、②同一の化学物質（神経系では神経伝達物質とよばれ、内分泌系ではホルモンとよばれている）が見い出されることなどにより、作用機序の面からは両調節系を明確に区別することができなくなっている。例えば、脳内の代表的な神経伝達物質であるカテコールアミンは末梢ではホルモンとして作用しており、また視床下部ホルモンや脳の神経ペプチドも、神経伝達物質としての性質と同時にホルモンとしての作用がある。このように、ホルモンの作用するレセプターと、神経伝達物質の作用するレセプターとは共通の性質を持っていることが考えられており、実際に、最近の多くの研究はこの考えを裏付けている。

現在、レセプター概念として一般に受け入れられている考えは

- ①細胞膜表面、あるいは細胞内に存在し、
- ②神経伝達物質やホルモン、薬物など細胞にとって外来性の物質、あるいは物理的刺激を認識し、
- ③その結果、細胞に特定の反応を引き起こす物質であるとされており、その本体はタンパク質（膜レセプターは糖タンパク質である）である。

このように、レセプターは機能的に定義された概念であるから、どのような効果を考え、何を対象とするかによって実体としては1分子である場合もあれば、一連の反応を行う数分子が結合したものである場合もあり得る。細胞膜に存在するレセプターはいくつかの構成因子と一緒に存在し、外来情報の受容と伝達を行っている。すなわち、

- ①細胞外からの情報伝達化学物質（神経伝達物質やホルモンなど）を認識し、これと特異的に結合する結合部位(binding siteあるいはrecognition site)
- ②応答因子(effector)または増幅因子(amplification component)とよばれるもので、イオ

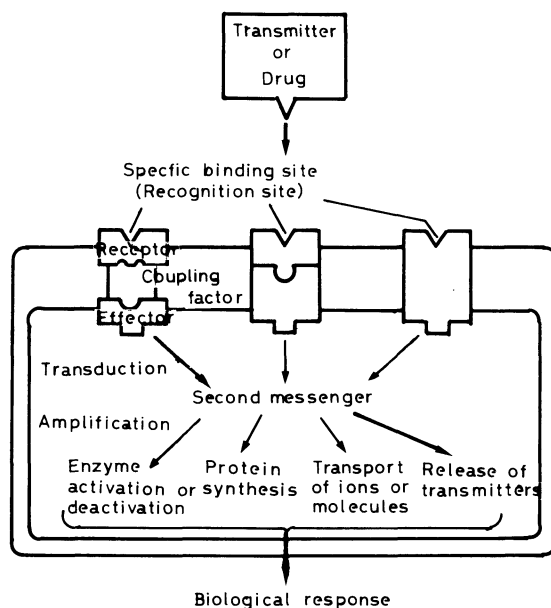


図-1 トランスミッターとレセプターの結合と細胞の反応

ノフォアやA-cyclaseなどがこれに相当する。

- ③上記①と②を結び付ける共役因子(coupling factor)

によって構成されており、これらの関係を図-1に示した。一方、細胞で実際に起こる生理現象としては、神経伝達物質などが特異的なレセプターに結合すると、レセプタータンパクの構造変化を引き起こし、これが刺激となって共役因子の構造変化が起こり、さらには応答因子に働きかけてイオンの透過性を変化させ、酵素活性を変調させたり、タンパク質合成を促進させ、最終的な生理機能を発現させるのである。

広義のレセプター概念は以上であるが、単にレセプターとよぶ場合には特異的な結合部位、すなわち外来物質を識別・結合する部位だけを意味することが多い。本稿でも、以下に述べるレセプターはこの結合部位に限定して記すことにする。

2. アセチルコリンレセプター (AChR)

AChRはアセチルコリン(ACh)を伝達物質とするシナプス(コリン作動性シナプス)の後膜に存在し、

AChという化学的な情報を、膜電位変化という電気的な情報に変換する機能の一部をになっているレセプター分子である。AChが脳内の主要な伝達物質であることが明らかにされるにつれ、その薬理学的特性に応じてニコチン性AChR (n-AChR) とムスカリン性AChR (m-AChR) の2種に大別されている。前者はタバコのアлкаロイドであるニコチンに感受性が高く、クラレによって阻害されるのを特徴とし、後者は毒キノコのアлкаロイドであるムスカリンに感受性が高く、アトロピンで阻害されるのを特徴としている。両レセプターは単に薬物に対する反応が異なるのみならず、それぞれ異なった生理学および生化学的特性を持ち、また臓器分布も異なっている。

1) ニコチン性アセチルコリンレセプター (n-AChR)

(1) n-AChRの脳内分布

n-AChRは高等動物では主として骨格筋の神経筋接合部、自律神経節、中枢神経系に分布しており、特にコリン作動性ニューロンのシナプス後膜に局在していることが電気生理学的にも、また薬理学的、組織化学的にも明らかにされている^{2) 3)}。量的には神経筋接合部に多く分布しており、中枢神経系での分布は少なく、全AChR量の約1割位と計算されている。脳内では視床下部や海馬に多く、次いで大脳皮質に多く分布しており、小脳皮質には少ない⁴⁾。m-AChRは線条体に最も多く分布しているが、n-AChRの量は少なく対照的である。

(2) n-AChRの生理作用

AChがn-AChRに作用すると、通常これにカップルしたイオノフォアの構造変化を引き起こし、膜のNa⁺チャンネルを開いてNa⁺を細胞内に流入させ、興奮膜を脱分極させる。その潜時は1 msec以下で、持続時間も100 msec以下と短い⁵⁾。AChによってシナプス後膜に活動電位が誘発されると、ニューロンの興奮や、筋肉の収縮、副腎皮質からのカテコールアミンの分泌などの生理機能が起る。

(3) n-AChRの生化学的特性

神経レセプターの中で、分子生化学的な研究が最

も進んでいるのがn-AChRである。その理由としては、①AChのみを伝達物質として含むシナプスに富んだ電気ウナギやシビレエイの発電器官が容易に入手できたこと、②AChの特異的な阻害剤であるヘビ毒が得られたこと、さらには③アフィニティークロマトグラフィーなどの分析手段の進歩などがあげられる。

Chageuxらは電気器官の膜からn-AChRを分離精製し、n-AChRは $\alpha^2\beta\gamma\delta$ の4種5個のサブユニットからできているペンタマーで、分子量約25万ダルトンの糖タンパクであることを明らかにした⁶⁾。このうち α -サブユニットがAChとの結合部であり、 δ -サブユニットはイオノフォアと考えられている。n-AChRが単離精製されたことにより、レセプター・イオンチャンネル複合体の作動機構を研究する最良のモデルとして活用されているのみならず、細胞相互の情報連絡の場であるシナプス形成の問題についての研究にも利用されており、多くの情報が蓄積されつつある。また、最近Nodaらによってn-AChRのサブユニットのアミノ酸配列が遺伝子工学を用いて明らかにされ⁷⁾、さらにこの方面での研究の発展が期待されている。

2) ムスカリン性アセチルコリンレセプター (m-AChR)

(1) m-AChRの脳内分布

中枢神経系では、m-AChRの方がn-AChRに比べて約10倍も多く存在しており、脳内では線状体に最も多く分布し、次いで大脳皮質、海馬、四丘体の順に存在し、小脳皮質や延髄、脊髄への分布は少ない⁸⁾。中枢神経系以外では、心筋、消化管などの内臓平滑筋、消化管や唾液腺などの外分泌腺、副腎皮質や甲状腺などの内分泌腺など広く体内に分布している⁹⁾。

なお、m-AChRはシナプス後膜のみならずシナプス前膜にも存在しており、後者はAChの遊離を調整する働きをしていると考えられている。

(2) m-AChRの生理作用

m-AChRの生理作用は、その単離精製がn-ACh

表 - 1 アドレナリンレセプターの分類

レセプターのサブタイプ	結合リガンドの特異性		主要存在部位	作用
	アゴニスト	アンタゴニスト		
α_1	AD \geq NA>Iso メトキサン フェニレフリン	ブラゾシン	シナプス後膜	細胞内Ca ²⁺ の増加
α_2	AD \geq NA>Iso クロニジン	ヨヒンビン	シナプス前膜, ウサギ血小板 ヒト脂肪細胞	アデニル酸シクラーゼの抑制
β_1	Iso>NA>AD	プラクトロール	心臓, 脂肪組織, 鳥類の赤血球	アデニル酸シクラーゼの活性化
β_2	Iso>AD>NA	プトキサミン	肺, 平滑筋, 両生類の赤血球	アデニル酸シクラーゼの活性化

AD: アドレナリン NA: ノルアドレナリン Iso: イソプロテレノール

Rに比べて遅れたため、多くの部分が今後の研究にゆだねられている。m-AChRの反応として従来報告されているのは細胞内cyclicGMPとの関係で、cyclicGMPがm-AChR性神経伝達のセカンドメッセンジャーであるとも考えられている。¹⁰⁾すなわち、m-AChRの刺激により細胞外より細胞内へのCa²⁺の流入が起こり、続いてフォスホリパーゼA₂の活性化、膜結合性グアニル酸シクラーゼ (G-cyclase) の活性化が順次起こり、細胞内cyclicGMPの上昇が認められるという。その他には、フォスファチジルイノシトール代謝の促進や、膜のイオン透過性の調節などの機能との連関が推測されている。¹¹⁾

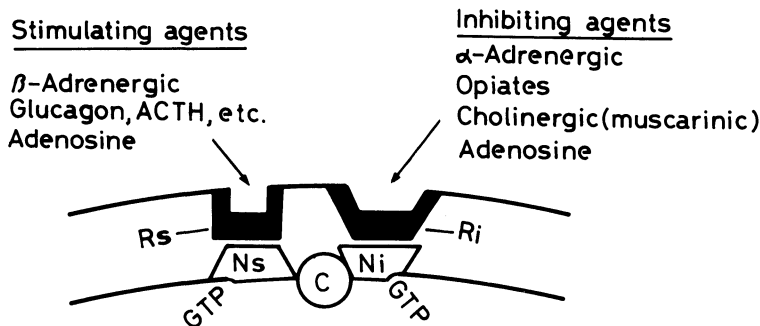
(3) m-AChRの生化学的特性

m-AChRはn-AChRに比べて量的に少ないため、その単離精製が遅れていたが、最近、Hagaらがブタの脳膜標本からアフィニティークロマトグラフィーと高速液体ゲルろ過クロマトグラフィーを用いて精製に成功している。¹²⁾その結果、m-AChRは分子量

約7万ダルトンの糖タンパクからなる単一ポリペプチドで、AChとGTP結合タンパク質の2つのリガンドに対する結合部位を持つことが明らかになった。

3. アドレナリンレセプター

アドレナリン(Ad)、ノルアドレナリン(NA)およびドーパミン(DA)は生体内でチロシンより生合成されるアミン(総称してカテコールアミンという)で、いずれも神経伝達物質またはホルモンとして働いている。物質としてのアドレナリンの研究は古くから行われてきたが(1901年に高峰により発見された)、レセプターの研究はAhlquistによってイソプロテレノールに最も感受性の高い β -レセプターと、感受性の低い α -レセプターに大別されてから本格的に始まった。¹³⁾その後、同様に薬物(アゴニスト、アンタゴニスト)に対する親和性の違いから、 α -レセプターは α_1 -および α_2 -レセプターに、 β -レセプターも β_1 -および β_2 -レセプターのサブクラスに細分類されている(表-1)。¹⁴⁾¹⁵⁾



R: レセプター
N: GTP結合調節タンパク質
C: アデニル酸シクラーゼ

図-2 GTP結合調節タンパク質とアデニル酸シクラーゼ活性

β -レセプターの活性化に伴う生理学的ならびに生化学的機能はcyclicAMPを中心に明確になりつつあるが(図-2)、 α -レセプターに関しては単離精製がなされておらず、機能的な面に関しては推論の域を脱していない。

1) α -レセプター (α -R)

(1) 脳内分布

中枢神経系では、アドレナリン作動性神経はNAが作用を持っており、Adはほとんど作用していない。脳内のNAニューロンは主に青斑核、外側被蓋部に細胞体を持っており、大脳皮質、大脳辺縁系、間脳、下位脳幹部、視床下部などに線維を送っている。

ラット脳を用いた α -Rの脳内分布は、 α_1 -Rをラベルする $[H^3]$ -WB4101と α_2 -Rをラベルする $[H^3]$ -p-aminoclonidineを用いた研究では、 α_1 -Rは嗅結節の一部や海馬の歯状核に多く、 α_2 -Rは辺縁系の一部、弓状核、青斑核、狐束核に多いと報告されている。¹⁶⁾一方RRAによる結合実験では、 α_1 -および α_2 -Rともに大脳皮質、視床下部、海馬で高く、橋、中脳、小脳では低いが、線状体では α_1 -Rが高密度であるのに対し α_2 -Rは低密度である。¹⁷⁾また、 α_1 -Rはシナプス後膜に局在して見られるのに対し、 α_2 -Rはシナプス前膜および後膜に存在している。¹⁸⁾

(2) α -Rの生理作用

α_1 -Rの主な作用は細胞内への Ca^{2+} の流入と細胞内貯蔵部位からの Ca^{2+} の放出をもたらす。また、 α_2 -Rは神経末端では Ca^{2+} の流入を抑制し、筋側では Ca^{2+} の流入を促進する。¹⁹⁾

最近ではレセプター刺激後の情報伝達機構に関しても知見が得られており、 α_2 -RはAd-Rの抑制性調節タンパクに連関して、A-cyclase酵素に抑制的に働いており、一方 α_1 -RはフォスホリパーゼCに連関してフォスファチジルイノシトール代謝を促進させることが報告されている。²⁰⁾

(3) α -Rの生化学的特性

α -Rの単離精製は未だなされていないため、そ

の生化学的特性については今後の研究に待たれる部分が多い。

ラット肝細胞膜の α_1 -Rの場合、SDSポリアクリアミドゲル電気泳動の結果では、分子量が約8.5万ダルトンのダイマーであることが報告されている。²¹⁾レセプターの代謝回転に関しては、 α_1 -Rのhalf lifeは5~6日で、 α_2 -Rは12~14時間という報告がある。²¹⁾

2) β -レセプター (β -R)

ラット脳を用いたオートラジオグラフィ実験では、 β -Rは脳内に広汎に分布しており、最も高密度に分布するのは嗅結節、黒質、尾状核-被蓋、新皮質の部分であり、視床下部、海馬、中脳および小脳には少ない。²²⁾また、RRAによる結合実験では β_1 -Rは大脳皮質と尾状核で高い値を示すが、 β_2 -Rは比較的均一な分布を示し、脳内の血管やグリア細胞といった非神経性の組織と関連があると考えられている。²³⁾

(2) β -Rの生理作用

今日、 β -Rの生理作用として最も注目を集め、かつ研究が進んでいるのは β -アゴニスト $\rightarrow\beta$ -R \rightarrow GTP結合調節タンパク質 \rightarrow A-cyclase \rightarrow cyclic AMPによる情報の受容・伝達機能に関する部分である(図-2)。その結果、n-AChRに代表されるレセプターが細胞のイオンチャネル系に關与しているのに対し、これとはまったく異なる別の系として細胞膜情報伝達系の1つの典型を示すものであることが明らかにされた。^{20) 24)}

これまで細胞膜を介する情報伝達系は、細胞の膜表面で行われるリガンドとレセプターの現象と、細胞内で行われる様々な代謝機能との関連を物質のレベルで直接説明することができなかった。すなわち、細胞の膜内でおこる変化はブラックボックスとして取り扱わざるを得なかった。しかし、 β -Rを介する情報の受容・伝達機構のほぼ全貌が明らかにされたことにより、これらの現象をブラックボックスなしに、そのすべてを物質のレベルで説明できるようになった。このことは、レセプター研究100年の歴

史においてもエポックメイキングなできごとであり、今後この系をモデルにして様々な発展が期待されている。

その1つとして薬剤の作用機序の問題がある。例えばうつ病の治療薬である抗うつ薬の作用機序はよく分かっていなかったが、これが β -Rを介して作用していることが明かとなった。^{25) 26)}さらには、細胞の情報受容・伝達機構に大きな影響を及ぼすレセプター数が減少する-down regulation-現象についても、その作用機序の解明が期待できるようになった。

(3) β -Rの生化学的特性

β -Rは種々の動物から単離精製されており、精製した標品のSDSゲル電気泳動では、哺乳類の場合は β_1 -Rも β_2 -Rもともに分子量62Kに単一バンドを示すモノマーであり、²⁷⁾精製標品を用いての再構成実験も行われている。しかし、すでに β -Rのアフィニティーカラムは作成されているものの、大量に調整するのが困難なため、いまだにアミノ酸配列はおろかアミノ酸組成すら報告されていない。

β -Rに対する抗体も数ヶ所で調整されており、今後モノクローン抗体を利用して β -Rのタンパク質化学的な研究が進展するものと期待されている。

以上、脳の情報受容体を中心に概説した。外来情報の入口である受容体の生理学的ならびに生化学的な、いわゆる機能面からの解明が進展することは今日の分子レベルでの生理機能を解明するのに必要不可欠な条件でもある。生体の中で最も神秘的な部分である脳、あらゆる情報が集積しそして発散していく脳、数限りない神経線維が複雑な回路を形成しながら統一ある秩序だった生体機能を営む脳、それでいて生体で最も未解明な部分の多いのが脳である。日本の脳研究のレベルは非常に高く、脳の研究を専門にしている研究者の集まりである神経化学会では多くの先見的な報告がなされている。1989年度の学会特別講演は神経情報伝達と題して3演題があり、うち2演題がレセプターに関するものであった。いま脳の時代とよばれているが、レセプターの解明はただ単に情報の受容伝達機構の解明

のみならず、レセプターを介する脳の疾患、いわゆるレセプター病の予防・治療にも道を開くものである。

引用文献

- 1) Langley, J. N.: *J. Physiol. (Lond.)*, 1, 339, 1878.
- 2) Fertuck, H. C. and Salpeter, M. M.: *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 71, 1376, 1974.
- 3) Lentz, T. L. and Chester, J.: *J. Cell Biol.*, 75, 258, 1977.
- 4) Segal, M., Dudai, Y. and Amsterdam, A.: *Brain Res.*, 148, 105, 1978.
- 5) Kasai, M. and Changeux, J. P.: *J. Memb. Biol.*, 6, 1, 1971.
- 6) Heidman, T. and Changeux, J. P.: *Ann. Rev. Biochem.*, 47, 317, 1978.
- 7) Noda, M., Takahashi, H., Tanabe, T. et al.: *Nature*, 302, 528, 1983.
- 8) Yamamura, H. I. and Snyder, S. H.: *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 71, 1725, 1974.
- 9) Goldberg, N. D. and Haddox, M. K.: *Ann. Rev. Biochem.*, 46, 823, 1977.
- 10) McKinney, M. and Richelson, E.: *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 24, 121, 1984.
- 11) Haga, K. and Haga, T.: *J. Biol. Chem.*, 260, 7929, 1985.
- 12) Dawson, R. M. and Jarrot, B.: *Neurochem. Res.*, 5, 809, 1980.
- 13) Ahlquist, R. P.: *Am. J. Physiol.*, 153, 586, 1948.
- 14) Langer, S. Z.: *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 58, 1110, 1974.
- 15) Lands, A. M., Arnold, A., et al.: *Nature*, 214, 597, 1967.
- 16) Young, W. S. and Kuhar, M. J.: *Eur. J. Pharmacol.*, 59, 317, 1979.
- 17) Rouot, B., Quenedey, M. C. and Schwartz, J.: *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 321, 253, 1982.
- 18) Morgan, N. G., et al.: *Eur. J. Pharmacol.*, 96, 1, 1983.
- 19) Langer, S. Z.: *Pharmacol. Rev.*, 32, 357, 1981.
- 20) Katada, T., Bokoch, G. M., Gilman, A. G. et al.: *J. Biol. Chem.*, 259, 3586, 1984.
- 21) Hoffman, B. B. and Lefkowitz, R. J.: *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 20, 581, 1980.
- 22) Palacios, J. M. and Wamsley, J. K.: *Biochemistry and Central Nervous System*, p. 339, Churchill, London, 1985.
- 23) Minneman, K. P., Hegstrand, L. R. and Molinoff, P. B.: *Mol. Pharmacol.*, 16, 34, 1979.
- 24) Nanba, T., Ando, M. and Nagata, Y. et al.: *Brain Res.*, 218, 267, 1981.
- 25) 難波経篤, 山岡功一, 野村隆一郎, 他: *精神・神経・薬理*, 8, 147, 1986.
- 26) Nanba, T., Yamaoka, K. and Nomura, S.: *J. Neural. Transmission*, 71, 165, 1988.
- 27) Stiles, G. L., Strasser, R. H., Lefkowitz, R. J., et al.: *J. Biol. Chem.*, 258, 8443, 1983.

(1989年12月1日受理)