

| | |
|--------------|---|
| Title | モノアミン酸化酵素阻害剤の作用に関する脳波学的研究 |
| Author(s) | 志水, 彰 |
| Citation | |
| Issue Date | |
| Text Version | none |
| URL | http://hdl.handle.net/11094/28473 |
| DOI | |
| rights | |
| Note | |

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

【 14 】

| | | | |
|---------|------------------------------|----------|----------|
| 氏名・(本籍) | 志 | 水 | 彰 |
| | し | みず | あきら |
| 学位の種類 | 医 | 学 | 博 士 |
| 学位記番号 | 第 | 385 | 号 |
| 学位授与の日付 | 昭和 38 年 3 月 25 日 | | |
| 学位授与の要件 | 医学研究科内科系 学位規則第 5 条第 1 項該当 | | |
| 学位論文題目 | モノアミン酸化酵素阻害剤の作用に関する脳波学的研究 | | |
| | (主 査) | (副 査) | |
| 論文審査委員 | 教授 金子 仁郎 | 教授 今泉 礼治 | 教授 吉井直三郎 |

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

モノアミン酸化酵素阻害剤 (MAOI) がうつ状態の改善に効果があることが知られ臨床的に用いられるようになってきた。この薬物は in vivo でも in vitro でも脳内モノアミン酸化酵素 (MAO) を強く阻害するため脳内のモノアミン濃度上昇が予想され、カテコールアミンやセロトニンについてはこれが証明されている。これらは脳内微量作用物質と考えられてきたものである。これらの点から MAOI の脳での作用機序がモノアミン濃度上昇と関連づけて考えられる。本研究は MAOI の作用と、そのモノアミンとの関係を動物脳波を用いて追求したものである。

〔方法並びに成績〕

成猫をフラクセデルにて無動化し Jasper & Ajmone-Marsan の Atlas に基づき大脳皮質、海馬、扁桃核、視床、中脳網様体に電極を挿入して脳波を誘導し、薬剤投与前後における変化を観察すると共に心電図、血圧を同時に観察した。薬剤は MAOI、アミン、アミノ酸を用い股静脈から徐々に注射した。MAOI は主として pheniprazine を用いた。pheniprazine については上記の他 ④ 中脳網様体高頻度電気刺激による皮質脳波非同期化を起す閾値電圧の変化、⑤ 視床汎投射系低頻度電気刺激による漸増反応を起す閾値電圧の変化、⑥ 海馬及び扁桃核の高頻度電気刺激による発作性放電を起す閾値電圧の変化につき検討した。

(1) pheniprazine 単独投与の場合

10~15mg/kg を投与すると脳波上著明な覚醒効果がえられた。すなわち投与後数分以内より皮質脳波は低振幅速波化し海馬には 4~5c/s 律動波がえられた。この覚醒効果は数時間以上持続した。この作用点を求めて切断実験を行った。脊髓を C₁ と C₂ の間で切断して末期からの刺激をたった動物でも同様の効果がみられたが、上丘と下丘の間で切断した動物では効果は著明に減弱した。この成績から本剤はこ

の2つの切断部位の間に作用点をもつと考えられ、特に脳波上の覚醒に重要な網様体を介して作用すると推定される。網様体興奮性表示の方法として同部を高頻度電気刺激して皮質脳波非同期化を起す閾値をみると本剤投与後著明に低下を示した。また視床汎投射系低頻度電気刺激による皮質脳波の漸増反応の閾値は軽度上昇した。これらは網様体の興奮性の亢進を示す所見である。上述の覚醒効果は他の2種の MAOI でもえられる点から MAOI に共通のものと考えられ、したがって脳内モノアミン増量との関連が考えられる。

(2) アミン単独投与の場合

脳内には生理的に多数のモノアミンが存在し MAOI により増量すると考えられるので上記の pheniprazine による覚醒効果がどのアミンの増量に関連しているかを知ることが重要である。そこで脳に存在すると考えられ、かつ MAOI 投与により増量が予想される10種のモノアミンを投与し、脳波に覚醒効果を及ぼすものを求めた結果ドーパミン、ノルアドレナリン、フェニールエチラミンが 0.1mg/kg 以下で数分間持続する覚醒効果を示し心電図、血圧の変化を伴った。これらのアミンにつき切断実験を行なうと pheniprazine の場合と同様に上丘下丘間の切断で効果の著しい減弱がみられた。他のアミンでは 1 mg/kg 以上でも覚醒効果がみられなかった。

(3) pheniprazine 前処置後アミノ酸を投与した場合

生理的には脳内のアミンはアミノ酸から脳内で生成され、アミンの形では血液脳関門を通り難いため(2)の成績と MAOI による脳波変化との直接の関連は論じ難い。そこで pheniprazine を覚醒効果の出ない程度の少量を投与し、MAO, を阻害したと考えられる時期に脳内モノアミンに関連のある16種のアミノ酸を投与して持続的覚醒効果を示すものを求めた結果ドーパ、フェニールアラニン、5-オキシトリプトファンが 100mg/kg 以下で持続的覚醒波をもたらした。これらのアミノ酸につき切断実験を行うとドーパ、フェニールアラニンでは pheniprazine の場合と同様の成績がえられたが、5-オキシトリプトファンでは上丘下丘間切断後も覚醒波がみられ pheniprazine とは作用点が異なることが示唆された。この成績と(2)に記したアミン投与の成績から考えるとドーパ、フェニールアラニンから脳内で生成されるドーパミン、ノルアドレナリン、フェニールエチラミンの脳内増量が pheniprazine による脳波上の覚醒効果に関連していることが推論される。

〔総括〕

- 1) MAOI (pheniprazine) は脳波上、持続的覚醒波をもたらす網様体を介して作用していると推定される。
- 2) 作用機序としてドーパ、フェニールアラニンから生ずるアミンの脳内濃度上昇が考えられる。

論文の審査結果の要旨

モノアミン酸化酵素阻害剤は、臨床的にうつ状態を改善することが知られ、それが脳内のモノアミンの増量と関係があると考えられるためアミンの生理学的意義とも関連して注目をあびている。本研究はモノアミン酸化酵素阻害剤の中樞神経機能に対する作用を、その1つであるフェニプラジンを用い動物脳波を示標として追求したもので、(1)モノアミン酸化酵素阻害剤を投与したときの皮質及び皮質下の脳波

の変化 (2) 刺激実験, 切断実験によるその変化の作用部位の追求, (3) モノアミン酸化酵素阻害剤に関連する各種のモノアミン, アミノ酸を単独およびモノアミン酸化酵素阻害剤と併せて投与することによる脳内アミンとの関連の追求に重点をおいている。

その成績はモノアミン酸化酵素阻害剤は持続的な脳波上の覚醒効果を示し, それは主として網様体の興奮性がたかめられたことに起因すること, およびその作用は主としてフェニールアラニンとドーパから生ずるアミンを担体としていることを明らかにしたもので今後のこの方面の研究の1つのより所となると考えられる。