

Title	抗うつ剤としてのモノアミン酸化酵素阻害剤
Author(s)	西沼, 啓次
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/28490
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【 26 】

氏名・(本籍)	西 沼 啓 次
	にし ぬま けい じ
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 397 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	抗うつ剤としてのモノアミン酸化酵素阻害剤
	(主 査) (副 査)
論文審査委員	教授 金子 仁郎 教授 今泉 礼治 教授 坂本 幸哉

論 文 内 容 の 要 旨

モノアミン酸化酵素 (MAO) の阻害剤がうつ病像に対してすぐれた臨床効果を示す事実は過去 5 年
以来の臨床実験によって広く承認されることとなった。その作用機序は阻害剤が体内での MAO 活性
の抑制によって脳内アミンレベルを上昇させることにあると推論されている。しかし、この推論は動物で
の大量投与実験の成績に立脚したものであり、少なくとも人体薬用量に相当する少量を動物に 1 回投与し
たのみでは脳 MAO の活性には変化を認めない。そこで、少量の慢性投与で脳 MAO がどの程度阻害を
うけるかについて実験を試みた。

一方、多くの MAO 阻害剤の副作用として重篤な肝障害が知られ、そのために臨床使用が多大の制約
を受けている。この肝障害が肝 MAO 阻害と関連しているものであるかどうかを明らかにするため少量
慢性投与時の脳および肝での阻害度を各種 MAO 阻害剤について比較検討した。

以上の検討を基礎として、副作用の軽減を目標に新しく合成した MAO 阻害剤について検討した。

〔実験方法〕

体重 300~500g のモルモットを用い、1 回投与 (i.p.) 実験では投与後 1 時間および 4 時間、14 日
間連続投与実験では 1 日 1 回投与し最終回投与の翌日脱血断頭致死せしめ、脳および肝を速やかに取出し
ホモジネートとし、流水にて 1 時間透析したものを酵素標本とした。

MAO の活性は、基質としてチラミンを用い、(1) Warburg 装置により O_2 吸収を検圧法によって
測定した。(2) また基質消費の測定には同一反応系でのチラミンを Dowex-50 のカラムを用いて分画
したのちに比色定量した。

一方、脳内モノアミンの増加を検討する目的で脳内カテコールアミンを IRA-402 と酸化アルミナと
によって分別し、THI 法と ED 法による蛍光測定から算出定量した。

〔実験成績〕

1) 既存の MAO 阻害剤を用いた実験成績：(a) 大量1回投与実験—イプロニアジツド，フェネルジン，フェニプラジンをそれぞれ100, 50, 10 mg/kg 投与するといずれもほとんど完全に脳および肝の MAO が阻害されることを認めた。(b) 薬用相当量1回投与実験—上記3種の阻害剤をそれぞれ2, 1, 0.5 mg/kg 1回投与したところ，いずれの場合にも脳の MAO の阻害が認められず，イプロニアジツドの場合肝 MAO のみが70~90%の阻害をうけることを認めたが，他の阻害剤では肝 MAO の阻害をも認めなかった。(c) 薬用相当量14日間連続投与実験—イプロニアジツド2 mg/kg ，フェネルジン1 mg/kg ナイアラマイド2 mg/kg フェニプラジン0.5 mg/kg イソカルボキサジツド0.5 mg/kg の毎日投与により，脳 MAO 活性はいずれも30%以上，肝 MAO 活性は40%以上阻害されることを認めた。しかし，脳と肝の MAO 阻害の程度は薬剤により一定しておらず，脳と肝の MAO の阻害率の比（以下脳/肝で表わす）をとると，ナイアラマイドの0.48からフェネルジンの1.24の間に分散していた。

2) 新合成物質 β -Piperonylisopropylhydrazine に関する実験成績：(a) *in vitro* の阻害実験—肝ホモジネートについての MAO 阻害率は $10^{-6}M$ で $34 \pm 5\%$ ， $5 \times 10^{-6}M$ で $87 \pm 4\%$ であった。(b) 大量投与実験—本物質10 mg/kg を1回 i.p. 投与した後の脳および肝の MAO 活性を継時的に測定し，脳 MAO 活性は約20時間後にも90%が阻害されているが，肝 MAO の阻害は脳に比し速かに回復し約20時間後には50%の阻害に過ぎなくなっていることを認めた。(c) 薬用相当量1回投与実験—本物質0.5 mg/kg を1回投与したのみでは脳および肝の MAO は全く阻害されなかった。(d) 薬用相当量14日間連続投与実験—本物質0.5 mg/kg を14日間1日1回腹腔内投与して脳および肝の MAO の活性を測定すると，脳では $63 \pm 4\%$ ，肝では $21 \pm 5\%$ の阻害を示し，脳/肝は3.02で従来のいずれのものよりも高い値を示すことを知った。同時に脳内カテコールアミン量を測定し，ノルアドレナリン量の増加を確認した。(e) 本物質を慢性投与した動物の肝の肉眼的および顕微鏡的所見には異常を認めなかった。(f) 本物質を臨床的にうつ病像の患者に使用し，従来の MAO 阻害剤に劣らず有効なことを確めた。

〔総括〕

1) 従来 MAO 阻害剤については実験動物に対する急性大量投与が行なわれてきたが，人体薬用量に相当する少量を1回投与したのみでは脳の MAO 活性は阻害されないことを知った。しかし，人体薬用相当量の MAO 阻害剤を14日間連続投与すると脳および肝 MAO とともに阻害されることを認めた。この成績は MAO 阻害剤の臨床効果の知見とよく一致している。この際，阻害率の脳/肝の比をみると薬剤によって幾分の差はあるがいずれも1に近い値を示した。このことは，大量投与時の阻害度から論議されている薬剤による阻害度の大小や臓器別の阻害度の差異は慢性投与の場合と甚だ異なっていることを示している。また，肝障害の報告されている阻害剤についてはいずれも脳/肝の比が低値を示していることから，脳/肝の比の高値な物質を求めることが肝障害を軽減し得る方法であると考えた。

2) 新合成物質 β -Piperonylisopropylhydrazine の MAO 阻害作用を検討したところ， $10^{-6}M$ で35%の阻害（*in vitro*）を示し，10mg/kg i.p. では脳および肝の MAO 活性を強く阻害するが，肝 MAO 活性の回復が脳に比し早いことを認めた。薬用相当の少量1回投与では脳および肝 MAO は阻害されないが，この量の14日連続投与時には脳 MAO では63%，肝 MAO では21%の阻害を示し，この際脳内ノルアドレナリン量の増加が確認された。本物質では脳/肝の比は3.02であり，従来の MAO 阻害剤にみら

れなかった高値を示した。臓器別ことに脳および肝で阻害度の異なるのは薬物の各臓器への侵入状況の相異，組織と薬物との親和性，臓器での薬物自体の代謝の速さなどによって規定されるものと思われる。

3) 新合成物質を臨床に用い，投与した症例の90%にうつ病像の改善を認めた。

論文の審査結果の要旨

モノアミン酸化酵素阻害剤が一般にうつ病像を著明に改善することが知れ，その作用機序は阻害剤が脳内でモノアミン酸化酵素活性を抑制して脳内アミンレベルを上昇させることにあると推論されて来た。しかしこの推論は動物に大量の阻害剤を投与した成績に立脚したものであって，人体薬用相当量での検討はなされていなかった。著者はこのような少量を動物に1回投与したのみでは脳モノアミン酸化酵素活性に全く変化を示さないことを認め，少量の慢性投与を行って臨床効果と脳モノアミン酸化酵素阻害との関係を明らかにしようとした。一方，モノアミン酸化酵素阻害剤を投与した時副作用として重篤な肝障害を起すことが知られているのでこの肝障害と肝モノアミン酸化酵素阻害との関係をも明らかにするために脳および肝臓での阻害度を比較した。著者は以上の検討を基礎として，副作用を軽減することを目標に，自己のアイデアに基き合成された新しいモノアミン酸化酵素阻害剤について基礎的および臨床的に検討した。

本論文で著者は，モノアミン酸化酵素阻害剤の抗うつ効果は脳モノアミン酸化酵素を阻害して脳アミンレベルを上昇させることによること，および副作用としての肝障害は肝臓でのモノアミン酸化酵素阻害と関連のあることを示唆する成績を示した。この実験に引き続き著者は新しく合成された β -Piperonyl isopropylhydrazine が副作用の軽減の点で満足な結果を示す物質であることを明らかにし，従来優れた抗うつ作用を有することが認められながら副作用のため臨床使用に多大の制約をうけていたモノアミン酸化酵素阻害剤についての制約をとり除くことに成功した。

以上本論文は，モノアミン酸化酵素の阻害と抗うつ効果との関係を再検討し，脳の芳香族アミンの代謝に影響を与えることによって人間の情動に大きな影響を与え得ること，および新しく合成したモノアミン酸化酵素阻害剤が肝において酵素阻害よりの回復が早く副作用としての肝障害の軽減が期待出来る点で従来のものにはみられない新しい性質をもっていることを明らかにしたことに価値があり，正常の情動機能および情動疾患としての躁うつ病自体の病因論を生化学的に説明しようとする努力に強い手がかりを与え得るものとして有意義な論文であると認める。