

氏名	松 永 龍 之 助 まつ なが りょう の すけ
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	論 医 博 第 406 号
学位授与の日付	昭 和 43 年 1 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	各種向精神薬の脳NAD (Nicotinamide Adenine Dinucleotide) 代謝に及ぼす影響
論文調査委員	(主 査) 教 授 村 上 仁 教 授 山 田 肇 教 授 島 本 暉 朗

論 文 内 容 の 要 旨

現在精神医学臨床では多数の向精神薬がきめ細かく使用されているが、その際患者の体質に合った薬を選択することが重要である。著者は体質を生体の反応性と理解し、薬選択の手がかりとなり得る分類を意図して、向精神薬の生体の反応性に及ぼす影響とその機序を解析した。この研究では生体の反応性としてニコチン酸アミド負荷に対する脳 NAD の反応を選んだ。それは酸化還元助酵素の NAD が脳の機能上非常に重要で、臨床的、実験的にも前駆体であるニコチン酸の欠乏が重篤な精神神経障害を起こすからである。

マウスにニコチン酸アミドを負荷すると、その直後より NAD 濃度の上昇が始まり、脳では4～6時間、肝では8～10時間で最高値に達し、以後減少して24時間で生理レベルに復する。ところが負荷4時間前にセルパシールで前処置すると、NAD 濃度は、脳、肝とも最高値に変わりはないが、負荷後24時間を経てもなお高濃度を保ち生理レベルに復さない。つまりセルパシールはニコチン酸アミド負荷に対する生体の反応性に大きい影響を与える。そしてクロールプロマジン、パーフェナジン、ハロペリドール、メトプロマジン、クロールプロチキセン、レボメプロマジン等はセルパシールと全く同様な効果を持つこと、一方イミプラミン、アミトリプチリンなどの抗うつ剤やジアゼパム、トリフルオペラジン等は影響を与えないことが明らかとなった。

このようにいわゆる向精神薬の1群と抗うつ剤その他とが異なった効果をもたらすことおよび前者が脳および肝に共通した効果をもたらすことから、その作用機序としては全身性要因が考えられる。向精神薬の全身的作用として、(1) 脳内活性アミノ代謝系への作用 (2) ストレッサーとしての内分泌系への作用 (3) 体温降下作用などが考えられるが、(1)、(2) を介する作用の可能性はさまざまな角度からの実験により否定された。(3) を介しての作用を検討した結果、セルパシール、パーフェナジン、ハロペリドール、クロールプロチキセン、ボレメプロマジン等とクロールプロマジン、メトプロマジンなどでは作用機序が違うことが明らかになった。すなわち前者では体温降下を防ぐことによりその効果が消失するが、後

者では消失しない。これは次の実験により明らかにされた。セルパシールおよびクロールプロマジンで前処置したマウスをそれぞれ2群に分け、1群は 20°C の部屋に放置し、他の1群は部屋の温度を 30°C に維持して体温降下を防止した。前処置後4時間でニコチン酸アミド負荷を行ない、それ以後継時的に脳 NAD 濃度を追跡した。セルパシール前処置マウスでは、20°C 群の脳 NAD の反応は前述のような影響を受け、負荷24時間後でもなお高濃度を保っているが、30°C では24時間後に生理的レベルに復し、対照（セルパシールの代わりに生理的食塩水を注射し 20°C に保ったマウス）との間に差異が認められなくなる。すなわちセルパシールの影響は完全に消失する。これに反しクロールプロマジン前処置マウスでは 30°C 群でもその影響は消失しない。

以上のごとく、脳 NAD の反応に及ぼす影響という観点から、向精神薬は、(1) 体温降下作用を介して影響する群（セルパシール型）、(2) 他の機序によって影響する群（クロールプロマジン型）(3) 影響を与えない群（イミプラミン型）の3群に分類できることが考えられる。

論文審査の結果の要旨

著者は向精神薬の生体の反応性におよぼす影響の一面を明らかにするために、脳の NAD 代謝におよぼす影響とその機序とを分析した。

その指標としてはマウスにニコチン酸アミドを負荷し、それに対する脳内 NAD 濃度の変動のパターンを用い、以下のごとき結果を得た。

1) セルパシールおよびクロールプロチキセン、ハロペリドール、クロールプロチキセンなどの向精神薬はニコチン酸負荷に対する脳内 NAD の反応を変化させ、NAD の高濃度を対照より長時間持続させる。これに反しイミプラミン、アミトリプチリン、ジアゼパムなどは全く影響を与えない。

2) 各種ホルモンおよび活性アミンとその前駆物質を補っても、上記の効果には変化が見られない。

3) 上記の効果を示す向精神薬のうち、その効果が動物の体温降下を防ぐことによって消失するものと、それだけでは消失しないものとを区別できる。

さらに著者は以上の NAD 代謝に対する影響とその作用機序の相違により、向精神薬を三つの群に分類することができることを示唆している。

本論文は学術上有益であり、医学博士の学位論文として価値あるものと認める。