

氏 名	中 澤 欽 哉
	なか ざわ きん や
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 第 419 号
学 位 授 与 の 日 付	昭 和 48 年 1 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Studies on the Demethylation, Hydroxylation, and N-Oxidation of Imipramine in Rat Liver (ラット肝に於けるイミプラミンの脱メチル化, 水酸化, N-オキサイド生成に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 藤 原 元 始 教 授 村 上 仁 教 授 早 石 修

論 文 内 容 の 要 旨

イミプラミンは臨床的には、比較的特異的にうつ病患者に対する精神賦活作用があることはよく知られているが、一方健康者やうつ病の寛解した者では、逆に催眠作用等の精神抑制作用が認められる。又最近の生化学的な知見に依れば、視床下部などの中枢神経系の刺激や破壊、更にはストレスによって、肝臓の諸酵素が誘導されると言う代謝に対する中枢神経系の直接の関与を示唆する研究も確立しつつある。この様な臨床的、生化学的事実に基づいて、イミプラミンの代謝調節機構を研究することはうつ病の病態生理の研究の一助となる事と思う。しかし現段階では薬物代謝酵素そのものに関する知見が未だ乏しく、イミプラミンの代謝に関与する酵素系の諸性質についても何も分っていない。

そこで著者はイミプラミン代謝の第一段階であると言われている三つの反応、即ち脱メチル化、2位の水酸化及びN-オキサイド生成の三つの反応を比較検討した。実験方法としてはイミノジベンジル核を¹⁴Cで標識したイミプラミンを基質とし、酵素源としてはラット肝の9000g上清を用い、その際生成するデスメチルイミプラミン、2-ハイドロキシイミプラミン及びイミプラミン-N-オキサイドの三種の代謝産物をペーパークロマトグラフィーで分離し、その放射能を測定することにより三者を定量した。

この三つの反応を比較する場合先ず問題になるのは、脱メチル化とN-オキサイド生成の関係である。即ちイミプラミン-N-オキサイドがイミプラミンの脱メチル化反応の中間体であるか否かと言う点であるが、著者のアイソトープトラッピングの実験によれば、イミプラミンの脱メチル化反応とN-オキサイド生成反応は各々全く独立した反応であることは明らかである。この事はフェノバルビタール誘導の実験に於ても脱メチル化と水酸化の二つの反応がフェノバルビタール前処置によって誘導を受けるのに対し、N-オキサイド生成反応が全く誘導を受けないと言う事実からも明白である。又一方水酸化反応と他の二つの反応とはSKF525A, SKF8742A 及び AEDV の三種の薬物代謝阻害剤に対する挙動、及びマグネシウムイオンに対する挙動によって明瞭に区別される。即ちこれら三種の阻害剤に対して水酸化反応は極めて敏感で 10^{-4} ~ 10^{-6} M の濃度で完全に阻害されるのに対し、脱メチル化反応は比較的強く阻害を受けるが、

N-オキシド生成反応はあまり阻害されない。マグネシウムイオンに対しては、 $0.22 \sim 22 \times 10^{-8} \text{M}$ の範囲では水酸化反応は何ら影響を受けず、一方 N-オキシド生成反応はマグネシウムイオンにより阻害されるのに対し、脱メチル化反応は $2 \times 10^{-6} \text{M}$ のマグネシウム濃度がその至適濃度であることを示した。

以上の結果より三つの反応、即ちイミプラミンの脱メチル化、水酸化及び N-オキシド生成が各々異った反応機序を持つことは明らかである。この事は *in vivo* に於ても生体側の諸条件の変化に伴って、イミプラミンの代謝様態が変動し得ることを示唆するものである。

論文審査の結果の要旨

抗うつ病薬であるイミプラミンは、摂取後その小部分が不変のまま、または脱メチル化物として体外に排泄されるが、大部分は N-オキシド生成或は 2 位水酸化反応ののち排泄される。脱メチル化、N-オキシド生成および 2 位水酸化の三つの反応が各々独立したものであるか、脱メチル化反応は N-オキシド生成を経て行なわれるかについて、一致した見解がなかった。

本論文は、N-オキシド生成と脱メチル化反応の関係を明らかにするために、アイソトープトラップ実験を行ない、上記三つの反応を比較検討したものである。

その結果、脱メチル化と水酸化の二反応がフェノバルビタール前処置によって誘導をうけるのに対し、N-オキシド生成反応は全く誘導をうけなかった。また、薬物代謝阻害剤によって、水酸化反応が完全に阻害され、脱メチル化反応も比較的強く阻害されるのに対し、N-オキシド生成反応の阻害は軽度であった。さらに、 $0.22 \sim 22 \times 10^{-8} \text{M}$ のマグネシウムイオンによって、水酸化反応はなんらの影響をうけず、一方 N-オキシド生成反応は阻害されるのに対し、脱メチル化反応は $2 \times 10^{-6} \text{M}$ が至適マグネシウム濃度であった。

以上の結果から、イミプラミン代謝の三つの反応は各々異なった機序によること、したがって N-オキシドは脱メチル反応の中間体でないことを推論し、イミプラミン代謝物の相互関係を明らかにした。

よって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。