

# 精神分裂病における血小板モノアミン酸化酵素活性 —主として反応速度論の立場から—

岡山大学医学部脳代謝研究施設病態生化学部門（主任：庄盛敏廉教授）

小 出 や よ い

（昭和55年11月28日受稿）

**Key words:** platelet monoamine oxidase,  
schizophrenic family, twin,  
Michaelis constant,  
maximal velocity

## 緒 言

モノアミン酸化酵素 (monoamine: oxygen oxidoreductase (deaminating) (flavin-containing); EC 1.4.3.4) (MAO) は、脳内における有力な神経伝達物質と考えられているカテコラミンやセロトニンの分解酵素として、その代謝調節に重要な役割を果している。MAO は、動物の脳のみならず体内組織に広く分布しており、その基質特異性や阻害剤に対する感受性から A, B の 2 型に分類されている<sup>1)</sup>。血小板中にも MAO が存在しており<sup>2)</sup>、脳内 MAO の B 型と極めてよく似た性質を有することが証明されている<sup>3)</sup>。血小板は薬理的にもモノアミン含有ニューロンに類似しているが、生化学的にも生体アミン合成能を欠く以外はその取りこみ、貯蔵、代謝の様式がニューロンのそれらと非常によく似ているとされる<sup>4,5)</sup>。これらのことから、臨床上えられやすい血小板の MAO 活性を測定することによって、種々の病態における脳内 MAO の変化を類推しようとする試みがなされてきた。

1972年 Murphy と Wyatt<sup>6)</sup> は、慢性分裂病患者の血小板 MAO 活性が対照に比べて有意に低いことを報告した。さらに翌年 Wyatt ら<sup>7)</sup> は、血小板 MAO 活性低下が、分裂病発病に対する脆弱性 (vulnerability) の遺伝的指標になり得ることを示唆した。それ以後、血小板 MAO 活性の異常と分裂病の病因あるいは病態との関連性を見出すため、多くの研究がなされてきた (Wetterberg ら<sup>8)</sup>, Wyatt ら<sup>9)</sup>, および小林ら<sup>10)</sup>

による総説がある)。しかしながら、諸家の成績は一致しておらず、両者の関連性については未だ結論がえられていない。上述した Wyatt らの仮説を検証するためには、従来多く行われてきた健康人と分裂病患者との血小板 MAO 活性の比較だけでなく、双生児を対象とした研究や分裂病患者の家族を含めた研究が必須と思われるが、ことに後者に関しての報告はほとんどない。1979年 Ask ら<sup>11)</sup> は、北スウェーデンの分裂病多発地域<sup>12)</sup>における分裂病多発家系内の罹患者とその家族 (分裂病非罹患者) より得られた血小板を用いて、同一試料を 2 施設で分析した結果を報告している。彼らによれば、同一家系内の分裂病患者とその家族の MAO 活性の比較では、同一試料を用いているにもかかわらず 2 施設間で異なる結果が得られたとして、別個の測定方法を使って得られた諸家の成績を相互に比較しあうことに対して疑問を投げかけている。そこで、本研究ではまず、MAO 活性測定に際して用いる 2, 3 の実験条件についての検討を行った。ついで、これらの基礎的研究を基にして、1) 正常対照者、2) 分裂病多発地域における分裂病患者とその家族 (分裂病非罹患者)、および 3) 少なくとも一方が分裂病などの精神疾患に罹患している双生児を対象として、MAO 活性を比較検討した。分裂病患者における MAO 活性の研究では、すでに Michaelis 定数 (Km) や最大反応速度 (Vmax) についての検討もされはじめている<sup>13-17)</sup> ことを考慮して、本研究ではこれらの反応速度論的指標や、MAO の第 2 基質と

される酸素の影響について重点を置き検討を加えた。

### 研 究 方 法

MAO 活性測定法に関する基礎的検討の際に用いた諸条件については、成績の項でも触れることとして、ここではまず本研究全般を通して使用した方法を述べる。肘静脈より採取した静脈血 9 ml を、あらかじめ ACD 液 1 ml を入れたポリエチレン製試験管に移し、室温で 30 分間放置した後、70 g、20°C で 10 分間遠沈して platelet rich plasma (PRP) を得た。この PRP を、1300 g、10 分間、4°C の条件で遠沈し、得られた pellet に 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.4) を加えて混和した後に再度同条件で遠沈して得られた血小板を -20°C で保存した。MAO 活性測定前に血小板を上記の緩衝液に浮遊させた後、15 秒間超音波破壊して酵素標本とした。

MAO 活性の測定は、Wurtman と Axelrod<sup>18)</sup> および Robinson ら<sup>3)</sup> によるアイソトープ法を若干変更して用いた。基質としては、 $\beta$ -phenylethylamine-[1-<sup>14</sup>C] hydrochloride (PEA) (New England Nuclear) を用いた。反応液の組成は、1) 蛋白量約 2 mg/ml とした酵素標本 (400  $\mu$ l) 2) 非標識 PEA を加えて最終基質濃度が 2.5, 5.0 および 10.0  $\mu$ M となるように調整された基質 (100  $\mu$ l) および 3) 反応液中の最終酸素濃度が 0.06 mM および 0.12 mM となるように酸素化された pH 7.4, 0.1 M リン酸緩衝液 (500  $\mu$ l) とした。最終反応液量は 1 ml である。この場合、PEA の最高濃度を 10  $\mu$ M としたのは、これが Km 値の 2~3 倍の濃度にあたること、およびこの濃度を超えると基質阻害が生じることをあらかじめ確認したためである。また、低酸素濃度緩衝液は大気中に置かれたものであり、高酸素濃度緩衝液はあらかじめ 37°C で純酸素を緩衝液中に持続的に bubble することによって得られたものである。この様な操作で反応溶液中の酸素が上記の濃度になることは、あらかじめ酸素電極を用いて確認してある。37°C、5 分間の予備保温の後、基質を加えて 5 分間反応させた上、0.1 M 塩酸 1 ml を加えて反応を停止させた。反応生成物はエチルアセテートで抽出した後、液体シンチレーション

カウンターにかけて放射活性を測定した。酵素標本中の蛋白量は Lowry ら<sup>19)</sup> の方法で測定したが、一部の試料では PRP 中の血小板数を automatic cell counter (Labsonic 1510) により計測した。したがって、MAO 活性は nmol product formed/mg protein/5 min あるいは pmol product formed/10<sup>6</sup> platelets/5 min であらわした。見かけ上の Km 値と Vmax 値は、Lineweaver-Burk の両軸逆数プロットにより求めた。

本研究での試料はすべてスウェーデン人から得られたものである。まず正常者群として、年齢 20~50 才の健康成人 32 人 (男性 15 人, 女性 17 人) が選ばれた。分裂病患者とその家族 (分裂病非罹患者) における血小板 MAO 活性の研究には、北スウェーデンにおける一分裂病多発家系を対象とした。これは 1978 年~1979 年に採取した分裂病患者 8 人 (男性 5 人, 女性 3 人) とその家族 12 人 (男性 6 人, 女性 6 人) の血小板からなり、さらに一部の分析には 1976 年に採取した同一家系内の患者 6 人とその家族 25 人の試料を加えた。これら対象者の遺伝的側面を含む詳細についてはすでに Böök<sup>12,20)</sup> によって記載されているが、分裂病の診断基準としては、Schneider<sup>21)</sup> のものが用いられている。双生児に関する研究では、すでに Eberhard<sup>22)</sup> により記載されている 27 組の双生児のうち、年齢 25~40 才の 22 組を対象とした。22 組の双生児群は、いずれも同性同志の組合せであり、男女それぞれ半数ずつであった。また、8 組は一卵性 (MZ) であり他の 14 組は二卵性 (DZ) であった。さらに、22 組のうち 2 組 (1 MZ, 1 DZ) では双生児の両者が、また 11 組 (3 MZ, 8 DZ) ではその一方が、慢性分裂病の診断を受けているものである。各対象からの血液採取、血小板分離および MAO 活性測定はすべて前述した方法による。なお、分離した血小板はすべて測定まで -20°C の冷凍庫内に保存した。得られた成績の有意差検定には Student-t test を用いた。

### 成 績

#### 1. 基礎的研究

1) PRP 中の血小板数と超音波破壊後の酵素標本の蛋白量との関係 (図 1)

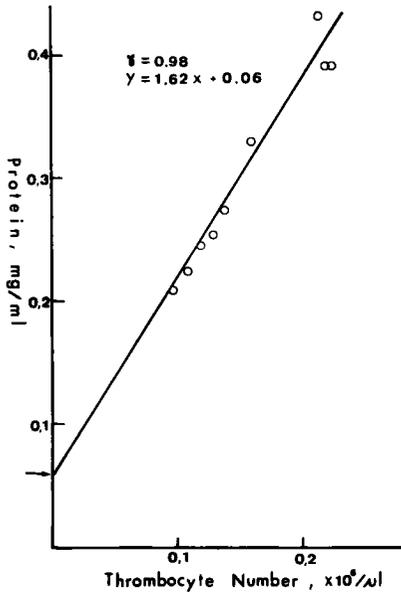


図1 PRP中の血小板数と超音波破壊後の酵素標本中の蛋白量との相関。

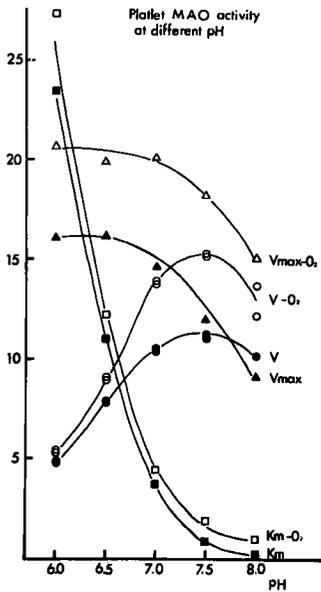


図2 反応速度(v), 最大反応速度(Vmax)および Michaelis 定数(Km)におよぼす pH の影響, それぞれ高・低酸素濃度下で測定したもので, O<sub>2</sub> は高酸素濃度下での値を示す。

v: pmol product formed/10<sup>6</sup> platelets/5 min  
 Vmax: pmol product formed/10<sup>6</sup> platelets/5 min  
 Km: μM PEA

同一試料における PRP 中の血小板数と分離した血小板を超音波破壊して得られた酵素標本中の蛋白量との間には, 極めて高い相関関係が認められた(相関係数  $r=0.98$ )。しかし, その回帰直線は縦軸と交叉していることから, 酵素標本中にはなお血小板以外の蛋白が混入している可能性がある。

2) 反応時間の影響

血小板 MAO 活性測定時の反応時間と, 各時間で得られる MAO 活性との関係を調べた。反応時間を 1 分から 10 分までの間変動させたところ, MAO 活性は, 反応時間が 5 分までは直線的に上昇した。しかし, 反応時間を 10 分間としたときの活性値は, 5 分間のその 1.7 倍であった。したがって著者の用いた実験系では, 反応時間は 5 分で十分かつ適当であると考えられたため, 本研究ではすべて 5 分間の反応時間を用いた。

3) pH の影響 (図 2)

血小板 MAO 活性(v)と Vmax および Km 値に及ぼす反応液の pH の影響を, 2 つの異なる酸素濃度のもとで調べた。横軸の pH は, 反応液内のもを示しており, これは, 実際に使用した緩衝液の pH よりそれぞれ 0.4 低い値となっている。図 2 から明らかなように, MAO の反応速度に対する至適 pH は, 7.4~7.5 の間であった(使用した緩衝液の pH では, 7.9~8.0 の間となる)。また, この pH では, 反応速度に対する酸素効果(高酸素濃度下での MAO 活性/低酸素濃度下での MAO 活性)は, 約 1.5 倍と最大であった。一方, Vmax 値は pH 6.0 から 7.0 の間でほとんど一定していたが, さらに pH を上げると低下を示した。また Km 値は, pH 6.0 から 7.0 の範囲では, pH の低下と共に急激に上昇するのが認められた。このことは, pH が 6.0 から 7.0 の範囲内では, H<sup>+</sup> が, 競合物質様の作用をしている可能性を示唆するものかもしれない。

4) 血小板 MAO の動力学的特性 (図 3, 4)

酸素は, MAO 反応における第 2 の基質とされる。そこで, 血小板 MAO の反応機構における基質 PEA と酸素との相互関係を調べた。図 3 に示したように, PEA を 4 つの異なる濃度とし, 酸素を 0.065~0.180mM 間での一連の固定濃度として Lineweaver-Burk のプロットをと

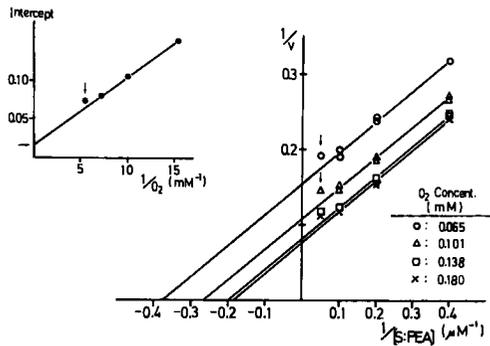


図3 PEAを基質とした場合の血小板MAO活性のLineweaver-Burkプロット。酸素は、0.065～0.180mMで一連の固定濃度として用いた。矢印(↓)は基質による阻害を示す。左上挿入図は、各酸素濃度下でえられた直線の縦軸との交点の値をプロットしたもので、矢印(←)は $\frac{1}{V}$ を示す。

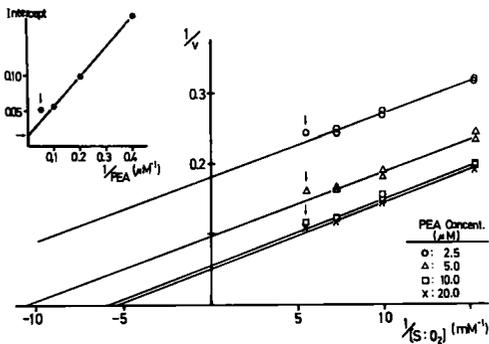


図4 酸素を基質とした場合の血小板MAO活性のLineweaver-Burkプロット。PEAは2.5～20.0 $\mu$ Mで一連の固定濃度として用いた。矢印(↓)は基質阻害を示す。左上挿入図は、各PEA濃度下でえられた縦軸との交点をプロットしたもので、矢印(←)は $\frac{1}{V}$ を示す。

ると、それらはお互いに平行な直線となった。逆に、酸素濃度を色々に変え、PEAを2.5～20 $\mu$ M間の一連の固定濃度としてLineweaver-Burkのプロットをとった場合にも、図4に示すごとく互いに平行な直線が得られた。これら2つの図は、 $1/v$ に対する $1/[PEA]$ あるいは、 $1/[O_2]$ のすべてのプロットは、固定濃度の基質に対して平行直線となることを示している。このことは、血小板におけるMAO反応が、ピンポン機構(あるいはdouble-displacement機構)によるものであることを意味している。したが

って、この反応はつぎの等式に従うと考えられる。

$$\frac{V}{v} = 1 + \frac{K_m^s}{[S]} + \frac{K_m^o}{[O]} \quad (1) \quad (\text{文献23参照})$$

$v$  = 初速度

$V$  = limiting maximal velocity

$[S]$  = PEA濃度

$[O]$  = 酸素濃度

$K_m^s$  = PEAに対する limiting Michaelis 定数

$K_m^o$  = 酸素に対する limiting Michaelis 定数

(1)の等式より、次式が導かれる。

$$\frac{1}{v} = \frac{K_m^s}{V} \times \frac{1}{[S]} + \frac{K_m^o}{V} \times \frac{1}{[O]} + \frac{1}{V} \quad (1')$$

図3, 4より、 $\frac{K_m^s}{V} = 0.415$  (2) および  $\frac{K_m^o}{V} =$

0.0089 (3) が得られるので、これを(1')に代入すると、

$$\frac{1}{V} = 0.0135$$

となる。従って、 $V = 74$  pmol product formed /  $10^6$  platelets / 5 min (4) が求められる。この値は、図3, 4の挿入図から得られる値と同じである。(4)を(2)と(3)に代入することによってつぎの値が得られた。

$$K_m^s = 30.71 \mu\text{M} \text{ (PEA)}$$

$$K_m^o = 0.659 \text{mM} \text{ (酸素)}$$

#### 5) 分離保存した血小板のMAO活性の経時的変化

分離した血小板をそのまま用いた場合のMAO活性と $-20^\circ\text{C}$ 、7日間凍結保存後の血小板MAO活性との間には差はみられなかった。また、 $-20^\circ\text{C}$ で保存した場合には、少なくとも一年間は、活性に変化はなかった。図5は7つの試料について3年半の間隔をおいて測定したMAO活性とそれらの相関関係を示す。 $-20^\circ\text{C}$ で、3年半保存すると、平均14.6%のMAO活性低下が認められた。両者の相関係数は0.9であり、本研究で用いた測定方法の再現性の高さが示された。

#### 2. 臨床的研究

##### 1) 健康人における血小板MAO活性

まずスウェーデンにおける正常者群でのデータを得るため、32人の健康成人を対象として血小板MAOの $K_m$ 値と $V_{max}$ 値を調べた。これら

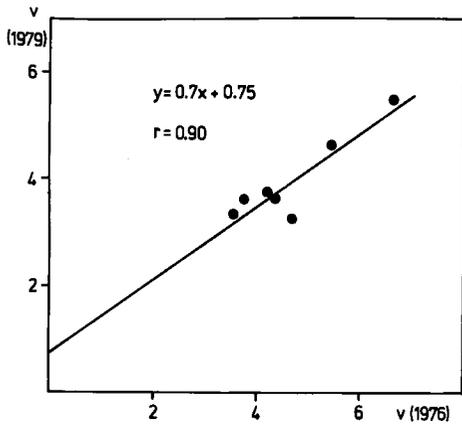


図5 分離保存した血小板のMAO活性の経年的変化。同一試料のMAO活性を1976年と1979年に測定したもので、その相関関係を示す。

はすべて低酸素濃度 (0.06mM) および高酸素濃度 (0.12mM) の両条件下で検討した。表1に示したように、いずれの酸素濃度においても、女性のVmax値は、男性のそれに比べて有意に高かった。一方、Km値には、性差はみられなかった。これら正常者群におけるKmおよびVmax値の度数分布を図6と図7に示した。Km値は、左に偏った単一の (skewed unimodal) 分布を示しており、男女間で、そのパターンには差がない。高酸素濃度下においても度数分布のパターン自体には変化がみられなかった。Vmax値の分布については、試料数が十分でなかったためか一定の傾向がえられなかった。低酸素濃度下では、男女それぞれ一相性の (unimodal) 分布を示しているようにみえるが高酸素濃度下で

表1 スウェーデン人 正常対照群における血小板MAO活性のKm, Vmax値

Subjects	N*	Km (μM)		Vmax (nmol/mg protein/5 min)	
		[O <sub>2</sub> ] = 0.06 mM	[O <sub>2</sub> ] = 0.12 mM	[O <sub>2</sub> ] = 0.06 mM	[O <sub>2</sub> ] = 0.12 mM
Male (M)	15	2.97 ± 0.65	4.90 ± 0.87	3.86 ± 1.37 <sup>a</sup>	5.99 ± 2.29 <sup>b</sup>
Female (F)	17	2.96 ± 0.54	4.76 ± 0.68	5.02 ± 1.17	7.79 ± 1.75
M + F	32	2.96 ± 0.57	4.82 ± 0.77	4.47 ± 1.30	7.18 ± 2.46

数字は、低酸素 (0.06mM) および高酸素 (0.12mM) 濃度下での測定値 (mean ± S.D.) をあらわす。

\*: 試料数

a: p < 0.01, b: p < 0.025で、女性群との間に有意差あり。

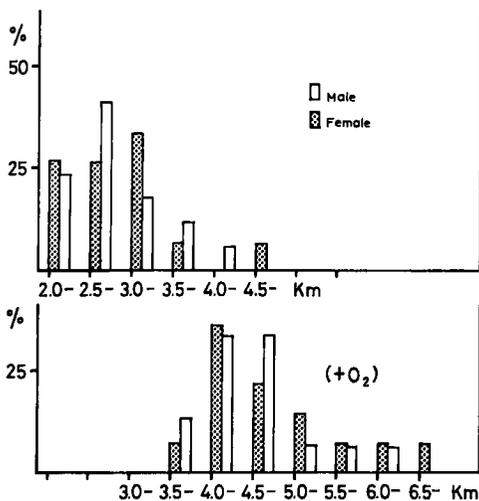


図6 正常対照群におけるKm値の度数分布。上段は低酸素濃度、下段は高酸素濃度下での成績を示す。Km値の単位はμM。

は、単一のパターンとはいえない。なお、前述したように女性のVmax値は男性のそれに比べて図の右側に偏っていることがわかる。Km値とVmax値との間には、いずれの酸素状態においても相関関係は見出されなかった (図8)。

これまでの血小板MAOの研究では、単一濃度の基質を用いて行われたものがほとんどである。したがって、単一濃度におけるMAO活性とVmax値との間に相関関係が存在するかどうかを検討しておく必要がある。本研究では10μMのPEAを基質としたときのMAO活性値とVmax値との関係をみたところ、これらの間には極めて高い相関関係が認められた (図9、低酸素濃度ではr=0.99、高酸素濃度ではr=0.98)。このことから、この濃度でえられたMAO活性値は、同一試料でのVmaxをよく反映しているといえることができる。

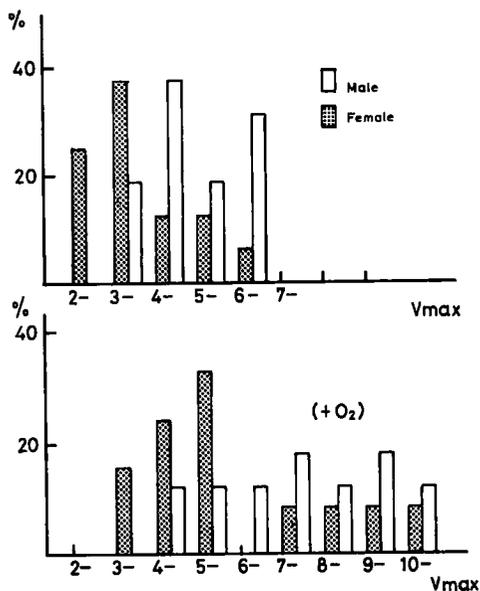


図7 正常対照群における Vmax 値の度数分布。上段は低酸素濃度、下段は高酸素濃度下での成績を示す。Vmax 値の単位は nmol/mg protein/5 min.

2) 分裂病患者とその家族(非分裂病者)における血小板 MAO 活性

北スウェーデンにおける一分裂病多発家系内の分裂病患者8人と非罹患者12人の20人について検討した。表2に示したごとく、分裂病患者では、前述したスウェーデン人健康人や同一家系内の非罹患者に比べて Km 値は高く、Vmax 値は低いという傾向が認められたが、いずれも有意差はみられなかった。一方、分裂病家族(非

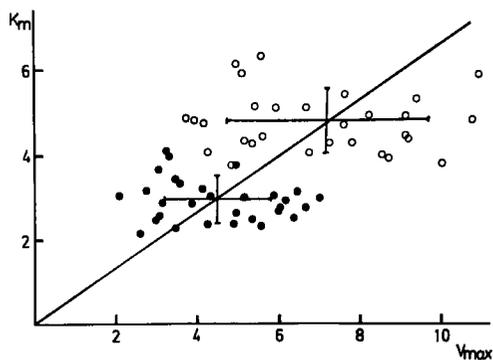


図8 正常対照群における Km 値と Vmax 値との相関。●は低酸素濃度、○は高酸素濃度下で測定したものを示す。2つの十字のマークは、Km および Vmax の平均値と標準偏差を示し、斜線は、Km/Vmax の平均値をあらわす。

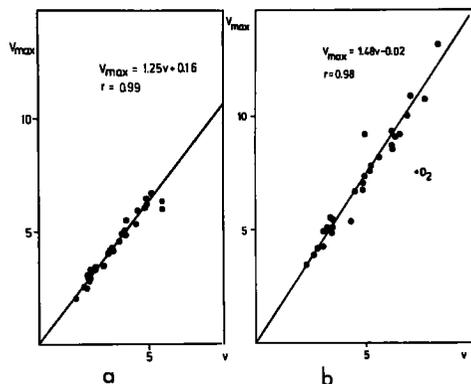


図9 正常対照群における反応速度(v)と Vmax との相関。a) 低酸素濃度、b) 高酸素濃度下での測定成績。v, Vmax とも単位は nmol product formed/mg protein/5 min.

表2 分裂病多発家系内の分裂病患者とその家族(非分裂病者)の Km と Vmax 値

Subjects	N*	low O <sub>2</sub>			high O <sub>2</sub>	
		Km	Vmax	Km/Vmax	Km	Vmax
Healthy controls**	32(15+17)	2.96±0.57	4.47±1.30	0.74±0.31	4.82±0.77	7.18±2.46
Non-schizophrenic family members (A)	12(6+6)	2.80±0.38	5.10±1.51	0.73±0.30	4.57±0.72	8.09±2.37
Schizophrenics (B)	8(5+3)	3.39±0.50	4.28±1.03	0.90±0.55	5.18±0.73	6.61±1.95
A + B	20(12+8)	3.04±0.43	4.77±1.32	0.81±0.42	4.81±0.72	7.50±2.20

数字は、mean ± S.D. を表わす。

\* 試料数で、( ) 内は男・女の数を示す。

\*\* 表1に示した正常対照群

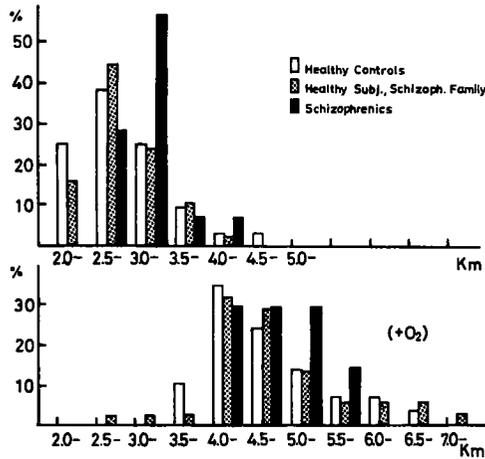


図10 正常対照群, 多発家系内の分裂病患者とその家族(非分裂病患者)におけるKm値の度数分布. 上段は低酸素濃度, 下段は高酸素濃度下での成績を示す. 対象は健康成人32人, 分裂病患者14人および分裂病家族(非分裂病患者)37人.

表3 双生児における発端者 (proband) と非発端者 (control) での Km と Vmax 値

		Proband	Control	r*
low O <sub>2</sub>	Km	3.26 ± 0.70	3.17 ± 0.54	0.72
	Vmax	6.93 ± 2.64	7.00 ± 1.81	0.67
high O <sub>2</sub>	Km	4.76 ± 1.11	4.61 ± 0.89	0.83
	Vmax	10.22 ± 3.95	10.10 ± 2.68	0.69

数字は, mean ± S.D. をあらわす.

\* Proband と Control との間の相関係数

Proband には, 9 例の非分裂病, 精神疾患患者が, Control には, 5 例の精神疾患患者が含まれている.

罹患者と正常健康人の Km と Vmax 値はそれぞれ非常に近い値を示した. これらは, 酸素濃度を変えた場合にも同様であった. さらに Km/Vmax をとってみても, 分裂病患者ではやや高値を示したものの, 健康人や同一家系中の非罹患者と間に有意差はえられなかった.

一方, 別に採取された同一家系内の分裂病患者 6 人と非罹患患者 25 人での血小板 MAO の Km 値を加えて, 32 人の健康者における Km 値と対比して度数分布をみたのが図 10 である. 分裂病家族と健康人のパターンはよく似ているが, 分裂病患者のそれは, やや右にシフトしている傾向が

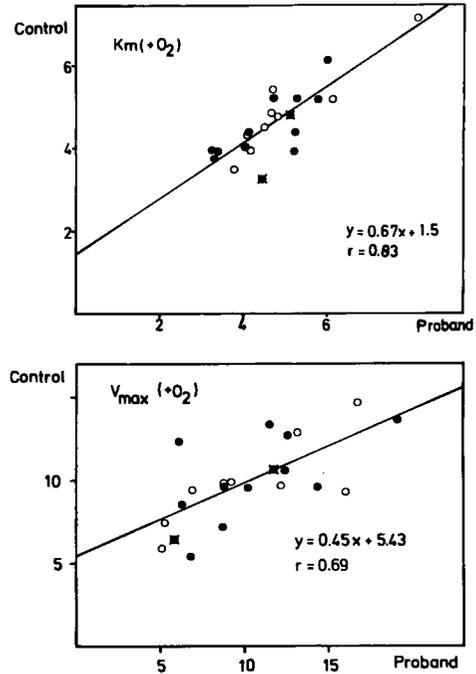


図11 双生児における発端者 (proband) と非発端者 (control) での Km と Vmax 値の相関. いずれも高酸素濃度下での測定成績で, ○は双生児の少くとも一方が分裂病以外の精神疾患罹患者の組, ●は分裂病患者-健康者の組, ■は双生児の双方が分裂病患者の組を示す.

みられた.

### 3) 精神疾患を有する双生児における MAO 活性

22組の双生児における臨床像と血小板 MAO の Km 値および Vmax 値を表 4 に示した. 表 3 はこれらをまとめたものであるが, 発端者の Km および Vmax 値と非発端者のそれとの間には, いずれの酸素濃度下でも有意の差は認められなかった. 双生児間 (intra-pair) での Km 値と Vmax 値には図 11 に示したようにそれぞれかなり高い相関がみられる. つぎに 8 組の MZ と 14 組の DZ から得られた値を別々に分析してみた (表 5). どちらのグループにおいても, 発端者と非発端者との間には Km と Vmax 値に有意差はなかったが, MZ グループの相関係数は, DZ グループのものよりも高かった. 双生児の一方のみが分裂病に罹患している 11 組での分析では, 分裂病患者の Km と Vmax 値は, いずれも非発端者である非分裂病のものとはほぼ同じ値を示した (表 6).

表4 双生児における臨床像とKmおよびVmax値

Pair	Sex	ZYG	(1) Proband				(2) Control					
			Diagnosis	low O <sub>2</sub>		high O <sub>2</sub>			low O <sub>2</sub>		high O <sub>2</sub>	
				Km	Vmax	Km	Vmax		Km	Vmax	Km	Vmax
1	M	DZ	S. pseudoneurotic	3.35	4.37	5.28	6.86	NP	3.48	3.71	5.18	5.51
2	F	DZ	Alcoholic hallucinosis	3.25	3.51	4.80	5.28	Chronic alcoholism	3.15	5.06	4.76	7.55
3	M	MZ	S. paranoid	3.44	4.01	5.09	5.92	S. hebephrenic	3.22	4.44	4.82	6.51
5	F	MZ	Affective disorder	4.25	6.11	6.12	8.80	Affective disorder	3.40	6.80	5.16	10.00
6	M	DZ	Affective disorder	3.14	3.50	4.66	5.12	NP	3.75	4.14	5.41	6.01
8	F	DZ	S. hebephrenic	4.36	9.00	5.97	12.44	NP	4.50	7.40	6.09	10.79
9	M	DZ	Cycloid psychosis	3.33	4.83	4.48	6.88	NP	3.36	7.06	4.48	9.54
10	M	DZ	S., hebephrenic	3.75	6.33	5.22	8.69	NP	3.16	5.25	4.35	7.25
11	F	DZ	S., hebephrenic	3.75	8.21	5.19	11.53	NP	2.64	9.46	3.93	13.54
12	F	DZ	S., paranoid	2.19	5.88	3.25	8.79	NP	2.70	6.80	3.97	9.92
13	F	DZ	Cycloid psychosis	4.93	7.41	8.13	12.18	NP	4.12	6.02	7.10	9.84
14	M	DZ	S., pseudoneurotic	3.26	4.28	4.71	6.29	NP	3.75	6.13	5.20	8.66
15	F	DZ	S., hebephrenic	2.96	4.37	4.14	6.08	NP	2.92	8.68	4.38	12.51
16	F	DZ	Affective disorder	3.22	11.05	4.66	16.06	NP	3.40	6.65	4.83	9.47
17	F	MZ	S., pseudoneurotic	3.75	12.66	5.75	19.16	NP	3.36	9.18	5.15	13.91
19	M	MZ	S., paranoid	3.00	7.21	4.04	10.25	NP	2.80	6.61	4.04	9.62
20	M	MZ	Affective disorder	2.82	8.82	4.08	13.18	NP	3.00	9.13	4.34	13.16
21	M	DZ	S., pseudoneurotic	3.18	8.83	4.44	11.77	S., pseudoneurotic	2.50	8.23	3.23	10.77
22	F	MZ	Cycloid psychosis	2.76	11.02	4.19	16.76	NP	2.65	10.00	3.96	14.95
24	M	DZ	S. hebephrenic	2.17	8.20	3.26	12.54	NP	2.64	9.36	3.76	12.95
25	M	MZ	Cycloid psychosis	2.56	6.25	3.78	9.21	Cycloid psychosis	2.44	6.90	3.51	10.05
27	F	MZ	S., pseudoneurotic	2.25	9.62	3.38	14.34	NP	2.78	6.90	3.92	9.74

双生児はそれぞれ同性のペアからなる。(M:男性, F:女性)  
MZ:一卵性, DZ:二卵性, S:分裂病, NP:健常者

表5 一卵性(MZ)および二卵性(DZ)双生児における発端者(proband)と非発端者(control)でのKmとVmax値

	O <sub>2</sub>	MAO	Proband	Control	r*
MZ (N=8)	low	Km	3.10±0.66	2.96±0.35	0.87
		Vmax	8.21±2.85	7.50±1.82	0.85
	high	Km	4.55±0.96	4.36±0.62	0.93
		Vmax	12.20±4.45	10.99±2.79	0.86
DZ (N=14)	low	Km	3.34±0.73	3.30±0.61	0.69
		Vmax	6.24±2.32	6.89±1.88	0.52
	high	Km	4.87±1.19	4.76±1.00	0.81
		Vmax	9.16±3.34	9.89±2.63	0.50

数字は, mean ± S.D.

\* probandとcontrolとの間の相関係数

また, これらの値は他の精神疾患をもつ発端者のそれとの間にも有意差を示さなかった。

つぎに発端者と非発端者におけるKmおよびVmax値の相関係数を, 7つのグループに分けて調べたのが表7である。この表からもわかるように, MZの組では, intra-pairでのKmおよびVmax値の相関係数は最も高く, 性と年齢のマッチした正常対照群における相関係数は最も低かった。分裂病患者を含むグループ(4と6)では, いずれのzygosity群においても分裂病患者を含まないグループ(5と7)に比べて相関係数

表6 一方が分裂病患者である双生児におけるKmとVmax値

		Schizophrenic (N=11)	Non-schizophrenic (N=11)	r*
low O <sub>2</sub>	Km	3.16±0.73	3.15±0.58	0.69
	Vmax	7.28±2.61	7.23±1.83	0.54
high O <sub>2</sub>	Km	4.56±1.00	4.54±0.75	0.77
	Vmax	10.63±3.94	10.40±2.67	0.57

mean ± S.D. \* 相関係数  
11組のうち3組はMZ, 8組はDZ

考 察

緒言で述べたように、精神分裂病患者において血小板MAO活性の低下が存在するかどうかについては、賛否両論があり未だ結論が得られていない<sup>10)</sup>。その原因の一つとして、各研究者によって用いられているMAO活性測定法を含めた検査手技

表7 双生児各グループにおけるintrapairでのKmとVmax値の相関関係 (高酸素濃度下での測定成績)

Zygoty	Number of pairs and group identification	Km	Vmax
MZ + DZ	1) 22 (consisting of 8 MZ and 14 DZ including 2 conc. <sup>a</sup> and 11 disc. <sup>b</sup> for S. <sup>c</sup> )	0.83**	0.69**
	2) 9 (consisting of 4 MZ and 5 DZ excluding schizophrenic pairs)	0.92**	0.77*
	3) 11 disc. for S. (consisting of 3 MZ and 8 DZ)	0.77*	0.57
MZ	4) 8 MZ (including 3 disc. and 1 conc. for S.)	0.93**	0.86**
	5) 4 MZ (excluding the schizophrenic pairs)	0.92	0.99
DZ	6) 14 DZ (including 8 disc. and 1 conc. for S.)	0.81**	0.50
	7) 5 DZ (excluding the schizophrenic pairs)	0.95	0.69
NC	12 matched pairs apparently healthy subjects (consisting of 6 pairs of males and 6 pairs of females)	0.46	0.33

MZ=monozygotic twin; DZ=dizygotic twin; NC=normal control  
a) conc.: concordant, b) disc.: discordant, c) S: schizophrenia  
\*P<0.05, \*\*P<0.01で相関関係のあることを示す。(なお、グループ5)と7)では症例数が少いため有意差検定は行っていない)。

は低い傾向にあった。MZとDZを合わせたもので比較すると、分裂病患者を含まない2)のグループでの相関係数は、Km値については1%以下で、Vmax値については5%以下の危険率で相関関係がみられた。しかし、一方のみが分裂病患者である3)のグループでは、Km値については5%以下の危険率で相関関係がみられたものの、Vmax値には有意の相関関係は認められなかった。したがって、双生児の一方が分裂病患者であるグループでは、分裂病患者を含まないグループに比べて血小板MAOの動力的性質に関しては、intrapairでの相関関係は、低いことが考えられる。

の差も考えられたため<sup>11)</sup>、本研究ではまず、測定条件について若干の検討を行い、さらにMAOの反応速度論的指標についても検討を加えた。従来の多くの研究では、MAO活性はmg蛋白量あたりで表現されてきたが、最近では単位血小板数で表わされることも多くなってきている。本研究では、同一試料を用いてPRP中の血小板数と血小板を超音波破壊してえられた酵素標本中の蛋白量との相関を調べたところ、非常に高い相関関係が得られた。したがって、従来の蛋白量による表現で特に問題はないと考えられるが、酵素標本中には血小板由来以外の蛋白が含まれているかもしれない。最近のJackmanら<sup>24)</sup>やZellerら<sup>25)</sup>の報告でもほぼ同様のことが

述べられており、血小板数あたりでの MAO 活性の方がより信頼性が高いという<sup>24)</sup>。さらに、血小板分離法のわずかな変化で、血小板の回収率や白血球の混入度に著しい影響がみられるとする報告<sup>26)</sup>もあることから細心の注意が必要であろう。

つぎに、著者の用いた条件下では MAO 活性測定時の反応条件については、反応時間は 5 分間が適当であると考えられた。その理由は、MAO 活性が 5 分までは直線的に増加するが、10 分間インキュベーションした際の MAO 活性は 5 分間でのその約 1.7 倍にしかならなかったことによる。従来の研究では、反応時間を 20~30 分としているものが多いが、本研究での結果からはこの時間帯では反応生成物による阻害が起っていることが考えられるため、一考を要しよう。なお 5 分間の反応時間での MAO 活性は、反応初速度 ( $v$ ) を測定しているものと思われるが、これと  $V_{max}$  との関係を正常対照群で調べたところでは図 9 に示したように両者間に非常に高い相関関係がえられた。したがって、基質濃度がその  $K_m$  値近くで用いられていれば、MAO 活性値は  $V_{max}$  をよく反映しているものと考えられる。本研究では PEA の基質濃度を 2.5~10.0  $\mu\text{M}$  としたが、前述したごとく 10  $\mu\text{M}$  を越える PEA 濃度では、明らかな基質阻害がみられることから、これは最大限の濃度といえる。Wise ら<sup>27)</sup>も同様の報告をしており、さらにこれまで諸家により用いられてきたトリプタミンやチラミンの基質濃度は、その多くが至適基質濃度とはいえないという。いずれにしても、基礎実験に基づいた濃度設定が必要であろう。

反応溶液の pH については、MAO 活性測定に用いる最適 pH は約 7.0 と考えられた。その理由は、この pH が反応初速度に対する至適 pH に近く、しかも一定した  $V_{max}$  がえられる pH 範囲内にあることによる。しかしながら、図 2 から明らかなようにこの pH 付近では、 $K_m$  値は pH のわずかな変化によって急激に変化する。たとえば、pH 6.9 での  $K_m$  値は、7.0 でのそれよりも 30% も高くなるという結果が得られているので、溶液中の pH の安定性については十分配慮すべきであろう。前述したごとく、反応溶液中

の pH 7.0 は、実際に用いた緩衝液の pH 7.4 に相当し、これは一般に広く用いられているものと同じである。

図 2 に示したように、血小板 MAO の  $v$  および  $V_{max}$  は、反応溶液中に酸素を添加することによって明らかに上昇した。 $v$  に対する酸素効果は、pH 7.4~7.5 で約 1.5 であったが、Kobayashi ら<sup>28)</sup>もすでに PEA を基質とした場合の酸素効果が約 2.2 であることを報告している（ただし、両研究における酸素濃度は異なる）。また、この酸素効果が用いられた基質により異なることも確認されているが<sup>28,29)</sup>、いずれにしろ血小板 MAO 活性が酸素濃度により大きく変化することは、酸素が MAO 反応における律速因子として働いている可能性を示すものかもしれない。酸素の占める重要性を考慮して、本研究では高、低両酸素濃度下での MAO 活性測定を試みた。

血小板における MAO 反応がピンポン機構によるという本実験での成績は、ラット肝臓<sup>23,30)</sup>やヒト脳 B 型 MAO<sup>31)</sup>での結果と一致する。この反応機構は、まず第一基質であるアミンとの反応によって中間体イミンが形成され、ついで酵素分子中のフラビンが還元されて MAO は還元型となるとともにアルデヒドとアンモニアが生成される。ついで還元型 MAO が第 2 基質である酸素と反応して、元の酸化型となるとともに過酸化水素が生成されるという二段階反応からなるものである。本実験で求められた  $K_m^0$  の値 0.695 mM は、Fowler ら<sup>29)</sup>の結果とよく一致している。

すでに分離保存した血小板の MAO 活性の経時的変化については、分離した血小板を  $-20^\circ\text{C}$  で保存した場合少なくとも一年間は活性値に変化がないことがわかった。3 年半の保存では、約 15% の活性低下が認められたが、これは実際上余り問題となるとは思われず、保存期間による影響はほとんど無視できるものと考えられる。

以上測定された MAO 活性値に影響を及ぼしうると考えられる 2, 3 の点に関して考察を加えたが、本研究の結果からは、従来の成績の不一致の原因をその測定方法に帰するに足る成績は得られなかった。

つぎに、本研究での臨床的検討では、従来の

多くの研究が MAO 活性の変化を追求したものであることを考慮して、血小板 MAO の Km 値と Vmax 値を比較することに重点をおいた。まず、スウェーデン人健康成人を対象としたものでは、その Vmax 値は女性の方が男性より高値を示した。これは、MAO 活性の性差<sup>32-35)</sup>と一致する。一方、それらの度数分布を調べたところ、Km 値、Vmax 値とも一峰性の分布を示した。MAO 活性<sup>36)</sup>や Km 値<sup>13)</sup>の度数分布が二峰性であるとする報告がなされ、血小板 MAO の多型性との関連から興味を持たれたが、Murphy ら<sup>32)</sup>はこれを否定している。

この健康成人 32 人を対象として、北スウェーデンにおける分裂病多発家系内の分裂病患者とその家族での Km 値と Vmax 値を比較した。まず分裂病患者とその家族とを比べてみると、前者で Km 値はやや高く、Vmax 値は逆にやや低いという結果が得られたが、いずれも有意差は認められなかった。健康成人と分裂病患者との比較でもまったく同じ成績であった。さらに、別の機会に採取された同一家系内の他のメンバーでの成績を加えたときにも、Km 値に有意の差はみられていない。Berrettini ら<sup>13)</sup>は、慢性分裂病患者での Km および Vmax 値が、基質としてトリプタミンを用いた場合に有意に低いこと、および対照群での Km 値が二峰性分布を示すのに対し、分裂病群ではすべて低い Km に属することを報告した。彼らはさらに基質としてセロトニン、N,N-ジメチルトリプタミンやドーパミンを用いたときにも分裂病患者での Km 値は低いとし<sup>14)</sup>、分裂病患者の一親等家族での Km および Vmax 値も対照群に比べて低いと述べている<sup>37)</sup>。最近 Giller ら<sup>38)</sup>も、チラミンを用いて同様の報告をしているが、しかし、Belmaker ら<sup>15)</sup>は、ベンジルアミンを基質とした場合には分裂病患者の Km 値は逆に高いとし、さらに正常者との間に Km 値の差はないとする報告<sup>16,39)</sup>もある。このような状況は、まったく血小板 MAO 活性における成績の不一致と同じである。もし、分裂病患者における Km 値が正常者のそれと異なるとすれば、両者の間に、MAO 分子の構造上あるいはこれに関連した何らかの差異が存在することを考えさせるが、現在まで電気泳動による研究<sup>40)</sup>を含

めてこれを証明したものはない。一方、血小板 MAO には 2 つ以上の触媒部位が存在するという報告<sup>28,41-43)</sup>があり、さらに Fowler ら<sup>29)</sup>は酸素の結合部位が 2 つ以上あるとしている。本研究では、2 つの異なる酸素濃度を用いて対象者における MAO 活性を検討してみたが、それぞれで得られた結果の間には差は見出せなかった。同じく分裂病多発家系内での MAO 活性を比較した Ask ら<sup>11)</sup>の報告と、本研究での Vmax の結果とを対比させてみると、分裂病罹患患者ではやや低値を示すが有意差はないという点で一致している。しかし、本研究では分裂病患者の家族と正常対照群とを比較した場合、Km 値と Vmax 値のいずれにおいても有意差はみられなかった。以上のことは、たとえ分裂病患者で血小板 MAO について異常があるとしても、それは分裂病発病に対する脆弱性の遺伝的指標となり得ないことを示すものであろう。Becker ら<sup>44)</sup>や Proping ら<sup>45)</sup>も同様の見解を述べている。

つぎに双生児における研究ではすでに、一卵性双生児での MAO 活性の一致率が高いことから、血小板 MAO が遺伝的調節を受けていることが示唆されてきた<sup>7,36,46-48)</sup>。本研究における Km および Vmax 値でも、intra-pair での相関係数は一卵性双生児 (MZ) で最も高く、二卵性双生児 (DZ) がこれにつぎ、性と年齢のマッチした対照群で最も低かったことから、上記の所見を更に強く支持するものと思われる。ここで得られた双生児内での相関係数は Nies ら<sup>36)</sup>や Winter ら<sup>48)</sup>により報告された値と近似している。双生児の一方のみが分裂病に罹患している 11 組では、発端者と非発端者との Km および Vmax の平均値は極めてよく似た値を呈したが、intra-pair での相関係数は高くなかった。これは、表 7 からわかるように分裂病患者を含まない双生児での相関係数などよりかなり低い値である。このことは、血小板 MAO が遺伝的規制を受けていることを前提にして考えると、分裂病患者における MAO 活性の変化は、分裂病発病に対する要因というよりも二次的な変化あるいは何らかの内因、外因による影響である可能性を示唆するものと考えられる。血小板 MAO 活性に影響を及ぼす因子としてすでにいくつかのもの

が知られており<sup>10)</sup>、さらに最近では血小板そのものの不均一性が実測された MAO 活性に大きく影響することが注目されている<sup>51)</sup>。これらの因子を考慮した上での再検討も必要であろう。

以上、本研究の結果からは分裂病患者において血小板 MAO の反応速度論的指標に異常が存在するという何らの証拠も得られなかった。分裂病患者における MAO 活性低下を主張する研究者<sup>6,7,13,14,35,38,49,50)</sup>にとって最大の問題点は、現在まで患者脳における MAO にも活性低下が存在するという成績がまったくないことであろう<sup>10)</sup>。Meltzer ら<sup>52)</sup>は、骨格筋の MAO 活性がやはり分裂病患者や躁うつ病患者で一様に低下していることを示し、さらに脳と血小板 MAO 活性との間に何らの相関関係も存在しないという Winblad ら<sup>53)</sup>の報告を引用して、末梢組織における MAO 活性の低下は、精神疾患の発病に対する脆弱性の非特異的な指標にしかすぎないと述べている。しかし、脳に関する研究は依然として興味深いものであり、新しい観点と技術をもって再検討してみる必要はあるように思われる。

## 結 論

- 1) 血小板 MAO 活性の測定条件について若干の検討を加えた結果、精神分裂病患者における MAO 活性に関する成績の不一致が、測定条件の違いに原因するという証拠は得られなかった。
- 2) 血小板 MAO の反応機構は、他組織 MAO のそれと同じくピンポン機構によることを確認した。
- 3) 分裂病多発家系における分裂病患者とその家族（非分裂病者）における血小板 MAO の Km と Vmax 値を正常対照群のそれと比較検討した。その結果、分裂病患者の MAO 活性は、Km, Vmax いずれにおいても正常人に比べて

有意の差はみられなかったが、Km 値は高く、Vmax 値は低いという傾向にあった。一方、分裂病患者家族の MAO 活性は、Km, Vmax いずれにおいても、正常対照群のものと非常に近い値を示した。

- 4) 少なくとも一方が精神疾患に罹患している双生児における血小板 MAO の Km と Vmax 値を検討した結果、この酵素が遺伝的規制を受けていることを確認した。
- 5) 分裂病多発家系および双生児における成績から、分裂病患者での血小板 MAO の異常を肯定する結果はえられなかった。また、血小板 MAO が分裂病発病に対する脆弱性の遺伝的指標となり得るという結果も得られなかった。たとえ、分裂病患者において MAO 活性の低下が存在しても、それは発病に対する要因ではなく、二次的変化であるという可能性を示唆した。

## 謝 辞

本研究は、著者が Karolinska Institute (Sweden) において行ったものである。このような機会を与えて下さった高坂睦年名誉教授、庄盛敏廉教授に深く感謝するとともに、直接御指導いただき、論文として発表することを許可して下さいました Lennart Wetterberg 教授に感謝する。また御校閲下さった庄盛敏廉教授および研究進行中数々の御助言をいただき御校閲いただいた小林清史助教授に深謝する。さらに論文作製にあたり御協力いただいた景山早苗嬢と滝沢晶子嬢に感謝する。

本論文の要旨は、1980年5月 International Workshop on Genetic Control of Catecholamine Metabolism and its Possible Relation to Schizophrenia (Uppsala, Sweden) にて発表した。

本研究の一部は、スウェーデン医学研究会よりのグラント (No. 3317) によった。

## 文 献

1. Johnston, J.P.: Some observations upon a new inhibitor of monoamine oxidase in brain tissue. *Biochem. Pharmacol.* 17, 1285–1297, 1968.
2. Paasonen, M.K. and Solatunturi, E.: Monoamine oxidase in mammalian blood platelets. *Ann. Med. Exp. Fenn.* 43, 98–100, 1965.
3. Robinson, D.S., Lovenberg, W., Keiser, H. and Sjoerdsma, A.: Effect of drugs on human blood platelet and plasma amine oxidase activity in vitro and in vivo. *Biochem. Pharmacol.* 17, 109–119, 1968.
4. Sneddon, J.M.: Blood platelets as a model for monoamine-containing neurones. *Prog. Neurobiol.* 1, 151–198, 1973.
5. Stahl, S.M.: The human platelet. A diagnostic and research tool for the study of biogenic amines in psychiatric and neurologic disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 34, 509–516, 1977.
6. Murphy, D.L. and Wyatt, R.J.: Reduced monoamine oxidase activity in blood platelets from schizophrenic patients. *Nature* 238, 225–226, 1972.
7. Wyatt, R.J., Murphy, D.L., Belmaker, R., Cohen, S., Donnelly, C.H. and Pollin, W.: Reduced monoamine oxidase activity in platelets – A possible genetic marker for vulnerability to schizophrenia. *Science* 179, 916–918, 1973.
8. Wetterberg, L., Bäckström, M., Heyden, T., Ask, A.-L. and Ross, S.B.: Metabolic disturbances in schizophrenia: Schizophrenia as an inborn error of metabolism. *Adv. Clin. Pharmacol.* 12, 78–85, 1976.
9. Wyatt, R.J., Potkin, S.G. and Murphy, D.L.: Platelet monoamine oxidase activity in schizophrenia: A review of the data. *Am. J. Psychiatry* 136, 377–385, 1979.
10. 小林清史, 高坂睦年: 精神分裂病における血小板モノアミン酸化酵素. 医学のあゆみ 109, 295–304, 1979.
11. Ask, A.L., Böök, J.A., Heyden, T., Ross, S.B., Unge, C., Wetterberg, L., Eiduson, S. and Kobayashi, K.: Platelet monoamine oxidase in pedigree with schizophrenia – an interlaboratory project. *Clin. Genet.* 15, 289–299, 1979.
12. Böök, J.A.: A genetical and neuropsychiatric investigation of a North-Swedish population. *Acta Genet.* 4, 1–100, 1953.
13. Berrettini, W.H., Vogel, W.H. and Clouse, R.: Platelet monoamine oxidase in chronic schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 134, 805–806, 1977.
14. Berrettini, W.H., Prozialeck, W. and Vogel, W.H.: Decreased platelet monoamine oxidase activity in chronic schizophrenia, shown with novel substrates. *Arch. Gen. Psychiatry* 35, 600–605, 1978.
15. Belmaker, R., Reches, A. and Ebstein, R.P.: Platelet monoamine oxidase in schizophrenia. *Lancet* 2, 821, 1977.
16. Murphy, D.L., Donnelly, C.H., Miller, L. and Wyatt, R.J.: Platelet monoamine oxidase in chronic schizophrenia – Some enzyme characteristics relevant to reduced activity. *Arch. Gen. Psychiatry* 33, 1377–1381, 1976.
17. Owen, F., Gross, A.L., Crow, T.J., Johnstone, E.C., Lofthouse, R. and Riley, G.T.: Platelet monoamine oxidase in schizophrenia. *Lancet* 2, 1082, 1977.
18. Wurtman, R. and Axelrod, J.: A sensitive and specific assay for the examination of monoamine oxidase. *Biochem. Pharmacol.* 12, 1439–1441, 1963.
19. Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L. and Randall, R.J.: Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193, 265–275, 1951.
20. Böök, J.A., Wetterberg, L. and Modrzewska, K.: Schizophrenia in a North-Swedish geographical iso-

- late 1000–1977. Epidemiology, genetics and biochemistry. *Clin. Genet.* **14**, 373–394, 1978.
21. Schneider, K.: *Clinical Psychopathology*, Grune and Stratton, New York, 1959.
  22. Eberhard, G.: Psychoses in twins – a longitudinal study introductory clinical report. *Clin. Genet.* (in press).
  23. Housley, M.D. and Tipton, K.F.: The reaction pathway of membrane bound rat liver mitochondrial monoamine oxidase. *Biochem. J.* **135**, 735–750, 1973.
  24. Jackman, H.L. and Meltzer, H.Y.: Factors affecting determination of platelet monoamine oxidase activity. *Schizophrenia Bull.* **6**, 267–274, 1980.
  25. Zeller, E.A. and Davis, J.M.: Protein content and monoamine oxidase activity in platelets. *Schizophrenia Bull.* **6**, 267–274, 1980.
  26. White, H.L., McLeod, M.N. and Davidson, J.R.T.: Platelet monoamine oxidase activity in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* **133**, 1191–1193, 1976.
  27. Wise, C.D., Potkin, S.G., Bridge, T.P., Phelps, B.H., Cannon-Spoor, H.E. and Wyatt, R.J.: Sources of error in the determination of platelet monoamine oxidase; a review of methods. *Schizophrenia Bull.* **6**, 245–253, 1980.
  28. Kobayashi, K. and Eiduson, S.: Effect of oxygen on human platelet monoamine oxidase. *Biochem. Med.* **18**, 378–383, 1977.
  29. Fowler, C.J., Ekstedt, B., Egashira, T., Kinemuchi, H. and Orelund, L.: The interaction between human platelet monoamine oxidase, its monoamine-substrates and oxygen. *Biochem. Pharmacol.* **28**, 3067–3068, 1979.
  30. Fowler, C.J. and Callingham, B.A.: Substrate-selective activation of rat liver mitochondrial monoamine oxidase by oxygen. *Biochem. Pharmacol.* **27**, 1995–2000, 1978.
  31. Roth, J.A.: Evidence for a single catalytic binding site on human brain type B monoamine oxidase. *J. Neurochem.* **27**, 1107–1112, 1976.
  32. Murphy, D.L., Wright, C., Buchsbaum, M., Nichols, A., Costa, J.L. and Wyatt, R.J.: Platelet and plasma amine oxidase activity in 680 normals – sex and age differences and stability overtime. *Biochem. Med.* **16**, 254–265, 1976.
  33. Roth, J.A., Young, J.G. and Cohen, D.J.: Platelet monoamine oxidase activity in children and adolescents. *Life Sci.* **18**, 919–924, 1976.
  34. Robinson, D.S., Davis, J.M., Nies, A., Ravaris, C.L. and Sylwester, D.: Relation of sex and aging to monoamine oxidase activity of human brain, plasma, and platelets. *Arch. Gen. Psychiatry* **24**, 536–539, 1971.
  35. 庄盛敏廉, 金行孝雄, 土井 亨, 三谷和史, 高坂陸年: 慢性分裂病における血小板モノアミン酸化酵素活性について. *精神経誌*, **79**, 563–567, 1977.
  36. Nies, A., Robinson, D.S., Lamborn, K.R. and Lampert, R.P.: Genetic control of platelet and plasma monoamine oxidase activity. *Arch. Gen. Psychiatry* **28**, 834–838, 1973.
  37. Berrettini, W.H., Benfield, T.C., Schmidt, A.O., Ladman, R.K. and Vogel, W.H.: Platelet monoamine oxidase in families of chronic schizophrenics. *Schizophrenia Bull.* **6**, 235–237, 1980.
  38. Giller, E.L., Bierer, L., Rubinow, D. and Docherty, J.P.: Platelet MAO Vmax and Km in chronic schizophrenic subjects. *Am. J. Psychiatry* **137**, 97–98, 1980.
  39. Friedman, E., Shopsin, B., Sathanathan, G. and Gershon, S.: Blood platelet monoamine oxidase activity in psychiatric patients. *Am. J. Psychiatry* **131**, 1392–1394, 1974.
  40. Belmaker, R.H., Ebstein, R., Rimon, R., Wyatt, R.J. and Murphy, D.L.: Electrophoresis of platelet mo-

- noamine oxidase in schizophrenia and manic-depressive illness. *Acta Psychiatr. Scand.* **54**, 67-72, 1976.
41. Edwards, D.J. and Chang, S.-S.: Evidence for interacting catalytic sites of human platelet monoamine oxidase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **65**, 1018-1025, 1975.
  42. Kobayashi, K., Kohsaka, M. and Eiduson, S.: Effect of temperature on human platelet monoamine oxidase. *Biochem. Med.* **22**, 59-63, 1979.
  43. Edwards, D.J. and Burns, M.O.: Effects of tricyclic antidepressants upon human platelet monoamine oxidase. *Life Sci.* **15**, 2045-2058, 1974.
  44. Becker, R.E. and Shaskan, E.G.: Platelet monoamine oxidase activity in schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry* **134**, 512-517, 1977.
  45. Propping, P. and Friedl, W.: Platelet monoamine oxidase activity in first-degree relatives of schizophrenic patients. *Psychopharmacology* **65**, 265-272, 1979.
  46. Nies, A., Robinson, D.S., Harris, L.S. and Lamborn, K.R.: Comparison on monoamine oxidase substrate activities in twins, schizophrenics, depressives, and controls. In *Neuropsychopharmacology of Monoamines and Their Regulatory Enzymes*, ed. E. Usdin, Raven Press, New York, pp. 59-70, 1974.
  47. Hussein, L., Sindarto, E. and Goedde, H.W.: Twin studies and substrate differences in platelet monoamine oxidase activity. *Hum. Hered.* **30**, 65-70, 1980.
  48. Winter, H., Hershel, M., Propping, P., Friedl, W. and Vogel, F.: A twin study on three enzymes (DBH, COMT, MAO) of catecholamine metabolism - Correlations with MMP I. *Psychopharmacology* **57**, 63-69, 1978.
  49. 庄盛敏廉, 金行孝雄, 土井 亨, 三船和史, 中岡清人: 分裂病患者血小板の tryptamine-MAO 活性と phenylethylamine-MAO 活性. *医学のあゆみ*, **106**, 75-78, 1978.
  50. 庄盛敏廉, 金行孝雄, 土井 亨, 三谷和史, 高坂陸年: 精神分裂病における血小板モノアミン酸化酵素活性の研究. *岡山医誌*, **90**, 133-148, 1978.
  51. Corash, L.: Platelet heterogeneity; relevance to the use of platelets to study psychiatric disorders. *Schizophrenia Bull.* **6**, 254-257, 1980.
  52. Meltzer, H.Y., Jackman, H. and Arora, R.C.: Brain and skeletal muscle monoamine oxidase activity in schizophrenia. *Schizophrenia Bull.* **6**, 208-212, 1980.
  53. Winblad, B., Gottfries, C.G., Orelund, L. and Wiberg, A.: Monoamine oxidase in platelets and brains of nonpsychiatric and nonneurological geriatric controls. *Med. Biol.* **57**, 129-132, 1979.

## Platelet monoamine oxidase activity in schizophrenics

### — Kinetic aspects —

Yayoi KOIDE

Department of Clinical Neurochemistry, Institute for Neurobiology,

Okayama University Medical School

(Director : Prof. T. Shohmori)

The present study was undertaken to study the relationship between changes in platelet monoamine oxidase (MAO) activity and schizophrenia. In addition, some biochemical characteristics of human platelet MAO were examined.

The results are as follows;

1) There was no evidence to suggest that differences in methods used in the determination of platelet MAO activity caused the conflicting results in the literature.

2) It was confirmed from a kinetic study that MAO reaction in platelets proceeded via a ping-pong mechanism as previously reported in brain and liver.

3) The frequency distribution for the Michaelis constant ( $K_m$ ) and maximal velocity ( $V_{max}$ ) in apparently healthy subjects exhibited a skewed unimodal pattern. The mean of the  $V_{max}$  value for females was significantly higher than the corresponding value for males.

4) Platelet MAO activity was determined in 8 schizophrenics and non-schizophrenic members from a North-Swedish pedigree with a high frequency of schizophrenia. There were no statistically significant differences in apparent  $K_m$  and  $V_{max}$  values between schizophrenics and their non-schizophrenic relatives, although a tendency to lowered  $V_{max}$  and increased  $K_m$  values was observed among the schizophrenic subjects.

5) MAO activity was assayed in platelets from 22 (8 monozygotic and 14 dizygotic) twin pairs. At least one twin (proband) of each pair suffered from serious psychiatric disorders including schizophrenia. The correlation between proband and control twins was high for both apparent  $K_m$  and  $V_{max}$ . No differences in kinetic properties were found between schizophrenic and non-schizophrenic twins. The monozygotic twin pairs showed very high correlations ( $K_m$ ;  $r=0.93$ ,  $V_{max}$ ;  $r=0.86$ ) as compared to dizygotic twins ( $K_m$ ;  $r=0.81$ ,  $V_{max}$ ;  $r=0.50$ ) and apparently healthy subjects ( $K_m$ ;  $r=0.46$ ,  $V_{max}$ ;  $r=0.33$ ).