

学位授与番号	医博甲第921号
学位授与年月日	平成元年12月31日
氏名	長谷川 充
学位論文題目	クロミプラミンのカテコールアミン、インドールアミンの濃度に及ぼす影響 ーラット脳11部位での検討ー
論文審査委員	主査 山口 成 良 副査 高 守 正 治 橋 本 和 夫

### 内容の要旨および審査の結果の要旨

うつ病の病因に関する生物学的研究が最近盛んに行われており、受容体の感受性亢進やアミンの相互作用をくみ入れた形でのうつ病のモノアミン仮説が唱えられている。そこで著者は、抗うつ薬の作用機序を脳の機能解剖学的立場から研究する目的で、三環系抗うつ薬 clomipramine (CMP) の急性投与、慢性投与によるカテコールアミン、インドールアミン代謝に及ぼす影響をラット脳11部位で検討した。

方法として、Wistar系雄性ラットを用い、CMP15mg/kgを皮下投与した急性投与、ミニ浸透圧ポンプで皮下にCMP10mg/kgを14日間連続投与した慢性投与と15日目にCMP15mg/kgを皮下投与した慢性+急性処置を行い、高速液体クロマトグラフィー法を用いて、嗅球+中隔、基底核、前大脳皮質、視床下部、視床、小脳、橋+延髄、中脳、海馬、扁桃核、後大脳皮質の11部位で、norepinephrine (NE), dopamine (DA), 3, 4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), homovanillic acid (HVA), 3-methoxytylamine (3MT), tryptophan (TRP), 5-hydroxytryptamine (5HT), 5-hydroxyindole-3-acetic acid (5HIAA) の脳内濃度測定を行った。得られた結果は以下のとおりである。

1. CMP血漿内濃度は急性CMP投与群で $257 \pm 77 \text{ ng/ml}$  ( $n=10$ ), 慢性CMP投与群で $35 \pm 8 \text{ ng/ml}$  ( $n=11$ ), 慢性+急性処置群で $251 \pm 94 \text{ ng/ml}$  ( $n=10$ ) であり、desmethyloclopramine (DMCMP) は検出できなかった。
2. CMP急性投与により5 HIAAの有意の減少が全11脳部位で認められた。5 HT, TRP, NE, DA, DOPAC, HVAは対照群と比較して差は認めなかった。
3. CMP慢性投与により5 HT, 5 HIAA, DAの減少が中脳で認められ、同時にDAの増加が海馬で認められた。
4. 慢性+急性処置群では急性投与で認められなかった視床下部、扁桃核でのNEの増加、基底核でのDA, DOPAC, HVAの増加が認められた。また急性投与で全部位での5 HIAAの減少が認められたのに対して、慢性+急性処置では基底核、前大脳皮質、視床下部、小脳、橋+延髄、中脳では5 HIAAの減少は認められなかった。

以上の結果より急性投与ではCMPの薬理作用が全部位でインドールアミン代謝回転の抑制に限られるのに対して、慢性投与においては5 HT系での基底核、前大脳皮質、視床下部、小脳、橋+延髄、中脳での受容体感受性低下やNE系での視床下部、扁桃核における5 HT系との相互作用、DA系での基底核における受容体感受性の変化等にも及ぶことが示唆された。

以上、本研究はうつ病の成因と治療との関連を求めて三環系抗うつ薬のカテコールアミン、インドールアミン代謝への薬理作用を明らかにした研究であり、精神薬理学、神経精神医学に寄与する有用な論文と評価された。